



Γαστρεντερολογική κλινική

Διδακτορική Διατριβή

Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, παράγοντες κινδύνου και παθογενετικοί μηχανισμοί ανάπτυξης οστεοπόρωσης και καταγμάτων σε Κρητικούς ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους

Σωτήριος Π. Τερζούδης

Ιατρός Γαστρεντερολόγος

Επιβλέποντες Καθηγητές

- Ι. Κουτρομπάκης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας
- Ι. Μουζάς**, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας
- Ι. Δαμηλάκης**, Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής

Ηράκλειο

2016



Gastroenterology Department

Thesis abstract

Epidemiology, risk factors and pathogenetic mechanisms of osteoporosis and fractures in Greek Cretan IBD patients.

Sotiris Terzoudis MD

Gastroenterologist

Supervisors

- 1. Ioannis Koutroubakis:** Associate Professor of Gastroenterology, University of Crete, Greece
- 2. Ioannis Mouzas:** Professor of Gastroenterology, University of Crete, Greece
- 3. Ioannis Damilakis:** Professor of Medical Physics, University of Crete, Greece

Heraklion

2016

Πίνακας Περιεχομένων

Πρόλογος.....	5
Εισαγωγή	7
Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά στις ΙΦΝΕ	7
Οστεοπόρωση.....	9
1. Τι είναι οστεοπόρωση	9
2. Ορισμός οστεοπόρωσης με βάση τα κριτήρια Π.Ο.Υ.....	10
3. Κορυφαία οστική πυκνότητα (Peak Bone Density)	10
4. Μέθοδοι εκτίμησης οστικής πυκνότητας	11
5. Στοιχεία για τον επιπολασμό της οστεοπόρωσης στον γενικό πληθυσμό	11
Παθοφυσιολογία οστεοπόρωσης και μηχανισμοί αυτής.	13
Γενικά στοιχεία.....	13
α. Μικροσκοπική κατασκευή των οστών	13
β. Μορφές οστίτη ιστού.....	14
γ. Οστική αναδιαμόρφωση.....	16
Κλινικές παρατηρήσεις που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης.	16
Εμμηνόπαυση: Το αποτέλεσμα της διακοπής των οιστρογόνων στο οστό.....	16
Οστική αναδιαμόρφωση (bone remodelling)-Νεότερα δεδομένα.....	17
Η επίδραση της οστικής αναδιαμόρφωσης στην οστεοπόρωση.	20
Μειώνοντας την υπερβολική οστική αναδιαμόρφωση, μειώνεται και ο κίνδυνος οστικού κατάγματος.	21
Ποιότητα οστού.....	22
Ιδιότητες οστίτη ιστού και οστεοπόρωση.....	22
Η μικροαρχιτεκτονική καταστρέφεται στην οστεοπόρωση.....	22
Ο ρόλος του φλοιώδους οστού στην οστεοπόρωση	23
Μηχανική φόρτιση και οστεοπόρωση.....	23
Μικροβλάβη	24
Γενετική και Οστεοπόρωση.....	25
Μεταβολισμός ασβεστίου και παθοφυσιολογία οστεοπόρωσης.....	27
Φάρμακα, αλκοόλ, κάπνισμα και οστεοπόρωση.....	29
Παράγοντες κινδύνου για την κλινική εκτίμηση κατάγματος	33
Οστεοπόρωση στις ΙΦΝΕ - επιδημιολογικά δεδομένα, παθογένεια και παράγοντες κινδύνου	36
Φύλο.....	37
Φλεγμονή	37
Κάπνισμα	38
Φυλετικές ορμόνες και οστεοπόρωση στις ΙΦΝΕ	39
Χρήση κορτικοειδών -βουτεσονίδης.....	40
Ρόλος της βιταμίνης D	41
Κατανομή σωματικής σύνθεσης.....	42
Είναι ο αντι-TNFα ένας προστατευτικός παράγοντας για την οστεοπόρωση;	43
Χειρουργείο και οστεοπόρωση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ	45
ΙΦΝΕ και κίνδυνος οστικού κατάγματος.....	46
Η σύνδεση μεταξύ οστού και λιπώδους ιστού στην φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.....	48
"Όταν ο λιπώδης ιστός συνάντησε την οστική πυκνότητα"	49
Η παχυσαρκία και η οστική πυκνότητα συναντούν τα ΙΦΝΕ	52
ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΣΕ ΙΦΝΕ.....	56

Λεπτίνη και ΙΦΝΕ	57
Αντιγονεκτίνη και ΙΦΝΕ	58
Ρεζιστίνη και ΙΦΝΕ.....	59
Ghrelin και ΙΦΝΕ.....	59
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΩΝ ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ ΣΤΟΝ ΟΣΤΙΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΣΕ	
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ.....	60
Αντιγονεκτίνη	60
Λεπτίνη.....	61
Ρεζιστίνη.....	62
Ghrelin, visfatin, vaspin, chemerin.....	62
Συμπεράσματα.....	64
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	65
Στόχοι των κλινικών μελετών.....	65
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ.....	66
Επίπεδα ορού της chemerin,visfatin,vaspin σε σχέση με την οστική	
πυκνότητα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.	66
Αυξημένος κίνδυνος κατάγματος με βάση τον αλγόριθμο εκτίμησης κινδύνου	
κατάγματος σε Έλληνες ασθενείς με νόσο του Crohn.	78
Βιβλιογραφικές Αναφορές	87
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	104
Summary	106
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ	108
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΚΑΙ ΑΡΘΡΟΥ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ	108
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	132

Πρόλογος

Όλα στην επίγεια ζωή έχουν να κάνουν με το ταξίδι και τον προορισμό. Ξεκινώντας να γράφω αυτές τις γραμμές έρχεται αυθόρμητα στο νου όλη αυτή η πάλη και η αγωνία για να υπάρξει ένα θεμιτό αποτέλεσμα. Τελικά αυτό που μετράει είναι το ταξίδι, πρωταρχικά γιατί είναι μοναδική εμπειρία όπως άλλωστε όλα τα ταξίδια για δικούς του λόγους το καθένα. Επιπλέον, εξίσου σημαντικό είναι η εμπειρία που αποκομίζει κανείς δοκιμάζοντας τις δυνάμεις του σωματικές και πνευματικές. Όσο σημαντικό είναι να χειμάζεται κάποιος στο στίβο της επιστήμης προσπαθώντας να δυναμώσει, άλλο τόσο εκτιμητέο είναι και η βοήθεια από ανθρώπους με διαπιστωμένα μεγάλες επιτυχίες και κατακτήσεις σε αυτόν τον τομέα.

Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να ευχαριστήσω εκ βάθους καρδίας όλους αυτούς που στάθηκαν δίπλα μου όλα αυτά τα χρόνια και βοήθησαν ο καθένας με τον τρόπο του στην εκπόνηση αυτής της διατριβής. Πρωταρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα αυτής της διατριβής τον αναπληρωτή καθηγητή Γαστρεντερολογίας κύριο Ιωάννη Κουτρομπάκη για την αέναη συμπαράσταση και άοκνη βοήθεια ανεξαρτήτως συνθηκών και καταστάσεων σε όλα τα επίπεδα από το σχεδιασμό της διατριβής μέχρι και την εκπόνησή της. Εν συνεχεία θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Ιατρικής Φυσικής κύριο Ιωάννη Δαμιλάκη για τις πάντα επίκαιρες συζητήσεις και παρατηρήσεις του καθώς και για την επίλυση διαδικαστικών ζητημάτων που στα μάτια μου φαινόταν ανυπέρβλητα. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Γαστρεντερολογίας κύριο Μουζά Ιωάννη για την στήριξη στην εκπόνηση αυτής της διατριβής κυρίως για την συμβολή του στην διεκπεραίωση προβλημάτων τεχνικής φύσης που προέκυψαν κατά την διάρκεια αυτής.

Θα ήθελα επίσης να αναφερθώ και στον Καθηγητή Γαστρεντερολογίας κύριο Παναγιώτη Κατσινέλο , ο οποίος υπήρξε ο κύριος λόγος ενασχόλησής μου με τα ακαδημαϊκά και ο δάσκαλος που έριξε τον σπόρο της πανεπιστημιακής έρευνας και συγγραφής άρθρων, και κυρίως ο λόγος για τον οποίο αγάπησα την Γαστρεντερολογία, κάτι για το οποίο είμαι βαθιά ευγνώμων. Θερμές ευχαριστίες θα πρέπει να απονεμηθούν και στον Χρήστο Ζαβό ο οποίος αποτέλεσε αρωγό αυτής της προσπάθειας κυρίως σε επίπεδο επισημάνσεων. Από τους ανθρώπους που πάντα ήταν δίπλα μου και έδινε το σύνθημα για νέα ώθηση και δημιουργία ήταν ο Γιώργος Αλισάνογλου, συγγραφέας και εκδότης του "Σαιξπηρικών", άνθρωπος του πνεύματος και μοναδικός στον τρόπο να προσεγγίζει και φωτίζει πτυχές θεμάτων και προβλημάτων με κύρια ιδιότητα την εξής πολύ σημαντική μία: φίλος αδερφικός. Δεν θα μπορούσα στο σημείο αυτό να μην αναφέρω και την πολύτιμη βοήθεια της

Δάφνης - Άννας Δημητριάδη χωρίς την συμμετοχή της οποίας, πολλές από τις προσπάθειες θα ήταν ημιτελείς και πιθανόν να μην υπήρχε το παρόν αποτέλεσμα.

Τέλος δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω από τα βάθη της καρδιάς μου τον πατέρα μου και την μητέρα μου Παναγιώτη και Μαρία Τερζούδη για την αιώνια, άδολη στήριξη και συμπαράσταση όλα αυτά τα χρόνια σε όλους τους τομείς, πάντα παρόντες σε όλες τις μεγάλες και μικρές στιγμές μου. Σε αυτούς οφείλω ότι έχω πετύχει μέχρι τώρα και σε αυτούς αφιερώνεται το παρόν σύγγραμμα. Ευχαριστώ.

Τερζούδης Σωτήρης

Ιούλιος 2016

Πάνω στο τραπέζι το ξύλινο, τ' απίθωσα και είπα : "Στο χρωστώ"

N. Καζαντζάκης "Αναφορά στον Γκρέκο"

Εισαγωγή

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) αποτελείται από δύο κύριες παθήσεις : Την ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) και τη νόσο του Crohn (NC). Οι δύο αυτές νόσοι εμφανίζουν ξεχωριστά παθολογοανατομικά και κλινικά χαρακτηριστικά. Η ελκώδης κολίτιδα είναι μια νόσος που εντοπίζεται στο παχύ έντερο και προσβάλλει μόνο την βλεννογόνια στιβάδα του παχέος εντέρου και εμφανίζει συνεχείς βλάβες εν αντιθέσει με τη νόσο του Crohn που προσβάλλει όλο τον γαστρεντερικό σωλήνα από το στόμα μέχρι την περιορθική περιοχή, χαρακτηρίζεται από διατοιχωματική φλεγμονή και εμφανίζει εικόνα μωσαϊκού. Οι δύο νόσοι έχουν ταξινομηθεί σε υποκατηγορίες με βάση την κλινική τους εικόνα αλλά και την έκταση της νόσου, παρέχοντας έτσι ένα σημαντικό εργαλείο για την μελέτη γενετικών, ορολογικών και κλινικών παραγόντων που καθορίζουν την εξέλιξη καθενιάς από τις νόσους (1). Χαρακτηρίζονται από χρονιότητα στην πορεία τους με εξάρσεις και υφέσεις με άγνωστη αιτιολογία ενώ δεν περιορίζονται μόνο στην προσβολή του εντέρου αλλά εμφανίζουν και εξωεντερικές εκδηλώσεις .

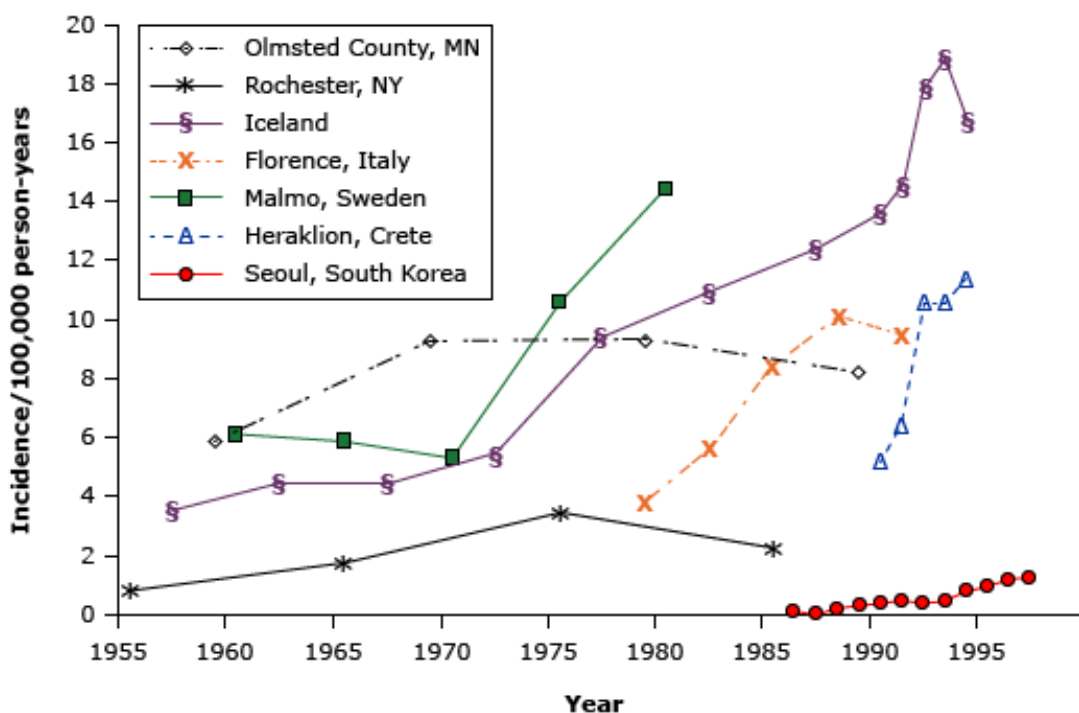
Μία από αυτές τις εξωεντερικές εκδηλώσεις είναι η διαταραχή της οστικής πυκνότητας η οποία φαίνεται να έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία. Παρακάτω ακολουθεί σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την επιδημιολογία στις ΙΦΝΕ τόσο στον κόσμο όσο και στον ελλαδικό χώρο και στην Κρήτη , εν συνεχεία ακολουθεί η βιβλιογραφία για την οστεοπόρωση και τους παθογενετικούς μηχανισμούς της οστεοπόρωσης και των καταγμάτων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και για τους παράγοντες κινδύνου για την οστεοπόρωση.

Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά στις ΙΦΝΕ

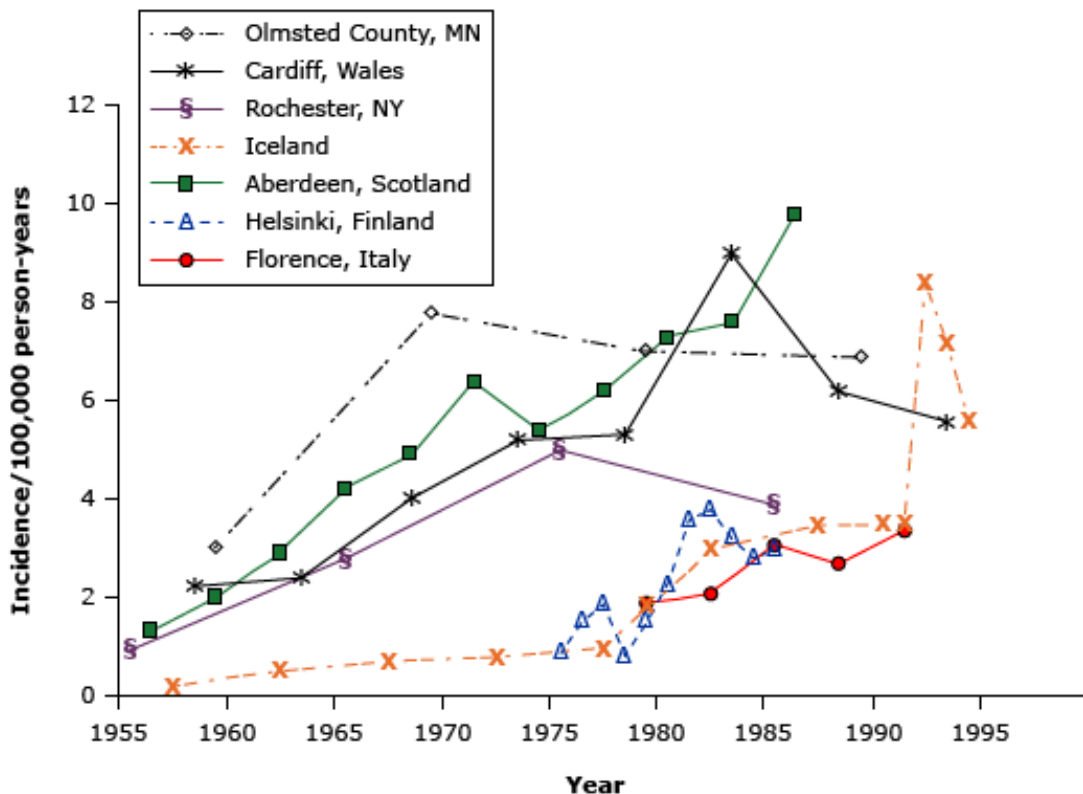
Πολλαπλές μελέτες έχουν εκτιμήσει την επιδημιολογική κατανομή των ΙΦΝΕ σε διάφορες γεωγραφικές περιοχές. Στην Βόρεια Αμερική, η συχνότητα της ελκώδους κολίτιδας ποικίλλει από 2.2 έως 19.2 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους ενώ για τη νόσο του Crohn είναι 3.1 έως 20.2 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους (2, 3). Σε μία μεγάλη μελέτη βασισμένη στο ασφαλιστικό σύστημα υγείας των ΗΠΑ, η συχνότητα της ελκώδους κολίτιδας στους ενήλικες στις ΗΠΑ ήταν 238 ασθενείς ανά 100.000 πληθυσμό, ενώ για τους ασθενείς με νόσο Crohn ήταν αντίστοιχα 201 ανά 100.000 πληθυσμό (4). Η εμφάνιση και η συχνότητα τόσο της νόσου του Crohn όσο και της ελκώδους κολίτιδας φαίνεται να είναι μικρότερη στην Ασία και στην Μέση Ανατολή (3).

Γεωγραφική ποικιλομορφία στην συχνότητα των ΙΦΝΕ έχει επίσης παρατηρηθεί (5). Σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες, η συχνότητα των ΙΦΝΕ έχει παρατηρηθεί να είναι χαμηλότερη στο νοτιότερο κομμάτι τους σε σύγκριση με το βορειότερο (6). Αυτή η διαφορά έχει παρατηρηθεί επίσης στις ΗΠΑ (4). Εποχιακή διακύμανση στις εξάρσεις των ΙΦΝΕ (με κορυφώσεις την άνοιξη) έχει προταθεί σε κάποιες αναφορές. Εντούτοις, το μέγεθος της συσχέτισης, αν υπάρχει είναι αδύνατο και αλληλοαντικρουόμενα δεδομένα έχουν δημοσιευθεί (7).

Η συχνότητα των ΙΦΝΕ φαίνεται να έχει αλλάξει με την πάροδο του χρόνου. Η ελκώδης κολίτιδα ήταν πιο συχνή από τη νόσο του Crohn στην Βόρεια Ευρώπη και την Αμερική στην διάρκεια των πρώτων δεκαετιών του 20ου αιώνα. Ενώ η συχνότητα της ΕΚ παρέμενε ουσιαστικά σταθερή, από την δεκαετία του 1950 έως και την δεκαετία του 1980 (εικόνα 1) μια αύξηση στη συχνότητα της νόσου του Crohn παρατηρήθηκε σταθερά (εικόνα 2) (8-10). Στην EPICOM μελέτη με συμμετοχή από 31 κέντρα (14 από την Δύση και 8 από την Ανατολική Ευρώπη) και συμμετοχή από 1515 ασθενείς με ΙΦΝΕ 35% εξ' αυτών είχαν νόσο Crohn, 54% ΕΚ, και 11% είχαν απροσδιόριστη (indeterminate colitis). Τα δε ετήσια ποσοστά επιπολασμού για τις δυτικές χώρες ήταν 6.5 ασθενείς /100.000 κατοίκους για την νόσο του Crohn και 10.8 /100.000 για ασθενείς με ΕΚ, ενώ για τις ανατολικές χώρες οι αντίστοιχες συχνότητες ήταν 3.1/100.000 κατοίκους για ασθενείς με νόσο του Crohn και 4.1 /100.000 κατοίκους για ασθενείς με ΕΚ.(11)



Εικόνα 1 . Συχνότητα ΕΚ κατά την διάρκεια της περιόδου 1955-1995
[Πηγή: Βιβλιογραφική αναφορά 2, 8-10]



Εικόνα 2. Συχνότητα της νόσου του Crohn κατά την διάρκεια της περιόδου 1955-1995 [Πηγή : Βιβλιογραφική αναφορά 2, 8-10]

Στην Ελλάδα επιδημιολογικά δεδομένα υπάρχουν κυρίως από την Κρήτη (12, 13), την Ήπειρο (14, 15) και την περιφέρεια των Τρικάλων (16). Η μεγαλύτερη συχνότητα για την ΕΚ παρατηρήθηκε στην περιφέρεια των Τρικάλων 11,2/100.000 κατοίκους ενώ ακολουθεί αυτή της Κρήτης με 8.9/100.000 κατοίκους το έτος. Στην Ήπειρο μόλις 4.0/100.000 κατοίκους το έτος έχουν ΕΚ, ενώ μόλις 0.3 /100.000 έχουν νόσο του Crohn. Στην Κρήτη, η αντίστοιχη επίπτωση για ασθενείς με νόσο του Crohn είναι 3.0/100.000 το έτος. Νέα επιδημιολογική μελέτη για την περιοχή της Ηπείρου έδειξε μικρή αύξηση στην συχνότητα των ΙΦΝΕ από 4.3/100.000 για την περίοδο 1982-1991 σε 7.5/100.000 για την περίοδο 1992-1997 (17).

Οστεοπόρωση

1. Τι είναι οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση είναι μια ασθένεια που ορίζεται από τη χαμηλή οστική πυκνότητα και επιδείνωση της μικροαρχιτεκτονικής, η οποία μειώνει την αντοχή των οστών και αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. στο συνέδριο που πραγματοποιήθηκε με κύριο θέμα την οστεοπόρωση.[WHO scientific group for the assessment of osteoporosis, Brussels, Belgium, 5-7 May 2004]. Πρόδρομη κατάσταση της οστεοπόρωσης θεωρείται η οστεοπενία που χαρακτηρίζεται ως οστική ατροφία. Η μονάδα μέτρησης της περιγραφηθείσας κατάστασης ως οστεοπενία ή οστεοπόρωση είναι η οστική πυκνότητα (bone mineral density- BMD). Ως οστική πυκνότητα ορίζουμε την πυκνότητα των

μεταλλικών στοιχείων του οστού και μετράται σε gr/cm^2 . Το σήμα κατατεθέν της οστεοπόρωσης είναι η απώλεια των μεταλλικών ιχνοστοιχείων και της θεμέλιας ουσίας που οδηγεί σε απώλεια μιας κανονικής αναλογίας των ιχνοστοιχείων προς θεμέλια ουσία. Το οστό αποτελείται από μια οργανική θεμέλια ουσία (κολλαγόνο και μη κολλαγονούχες πρωτεΐνες) και ένα μη οργανικό μέρος (ασβέστιο και φώσφορο σε κρυστάλλους υδροξυαπατίτη). Κανονικά, η αναδόμηση των οστών είναι στενά συνδεδεμένη με την οστική επαναρρόφηση διαμέσου των οστεοκλαστών που ακολουθείται από σχηματισμό οστού όταν οι οστεοβλάστες διεγείρονται. Αυτή η ευαίσθητη ισορροπία στην οστική ανακατασκευή οδηγεί σε μεταβολή στη σκελετική μάζα. Οστεοβλάστες συνθέτουν οστεοειδές- θεμέλια ουσία που υποβάλλεται στη συνέχεια σε εμπλουτισμό σε ανόργανες ουσίες και μετατρέπεται σε ώριμη θεμέλια ουσία. Ο σκελετός περιέχει περίπου 80% του φλοιώδους οστού, το οποίο συγκεντρώνεται στο κατώτερο τμήμα (appendicular) του σκελετού και στον αυχένα του μηριαίου οστού, και 20% μεταβολικά δραστικό σπογγώδες οστό, το οποίο βρίσκεται στη σπονδυλική στήλη, επιφύσεις, και την πύελο. Η οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται από μειωμένη αντοχή των οστών και συνήθως συνοδεύεται από μείωση της οστικής μάζας. Η διαφορά ανάμεσα στην οστεοπόρωση και στις μεταβολικές νόσους του οστού είναι ότι στην οστεοπόρωση χάνεται μαζί οργανικό και ανόργανο τμήμα του οστού εν αντιθέσει με τις μεταβολικές νόσους όπως ραχίτιδα και οστεομαλακία όπου υπάρχει απώλεια ανόργανου τμήματος του οστού με αποτέλεσμα την διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα σε οργανικό και ανόργανο τμήμα.

2.Ορισμός οστεοπόρωσης με βάση τα κριτήρια Π.Ο.Υ.

Σύμφωνα με τα κριτήρια του Π.Ο.Υ. η οστεοπόρωση ορίζεται ως η πάθηση στην οποία η οστική πυκνότητα που βρίσκεται 2.5 φορές ή περισσότερο κάτω από την μέση τιμή οστικής πυκνότητας σε μία νέα υγιή γυναίκα (T score ≤ -2.5 SD) όπως μετρείται από την διπλής εκπομπής απορροφησιομετρία (DEXA) (18, 19). Ως οστεοπενία ορίζεται η πάθηση στην οποία η οστική πυκνότητα είναι μεταξύ 1 και 2.5 φορές κάτω από την μέση τιμή οστικής πυκνότητας σε μία νέα υγιή γυναίκα ($-1 < T$ score αλλά T score > -2.5 SD) (5, 6).

3.Κορυφαία οστική πυκνότητα (Peak Bone Density)

Η κορυφαία οστική πυκνότητα ορίζεται ως η μέγιστη οστική πυκνότητα που μπορεί να αποκτήσει κάποιος στην διάρκεια της ζωής του. Η χρονική στιγμή που κάποιος επιτυγχάνει την μέγιστη τιμή δεν είναι ακριβώς γνωστή αλλά εκτιμάται ότι συμβαίνει κυρίως στην τρίτη δεκαετία ζωής στους περισσότερους ενήλικες με διαφορές χρονικές κυρίως εξαιτίας γενετικών, ορμονικών, και περιβαλλοντικών παραγόντων καθώς και από τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του σκελετού (τύπος οστού) και την μέθοδο της οστικής πυκνότητας. Η σημασία να πετυχαίνει κάποιος μέγιστη οστική πυκνότητα καθώς και το χρονικό διάστημα που την διατηρεί είναι εξαιρετικής σπουδαιότητας στην πρόληψη οστεοπόρωσης και καταγμάτων στην ενήλική ζωή του μετέπειτα.

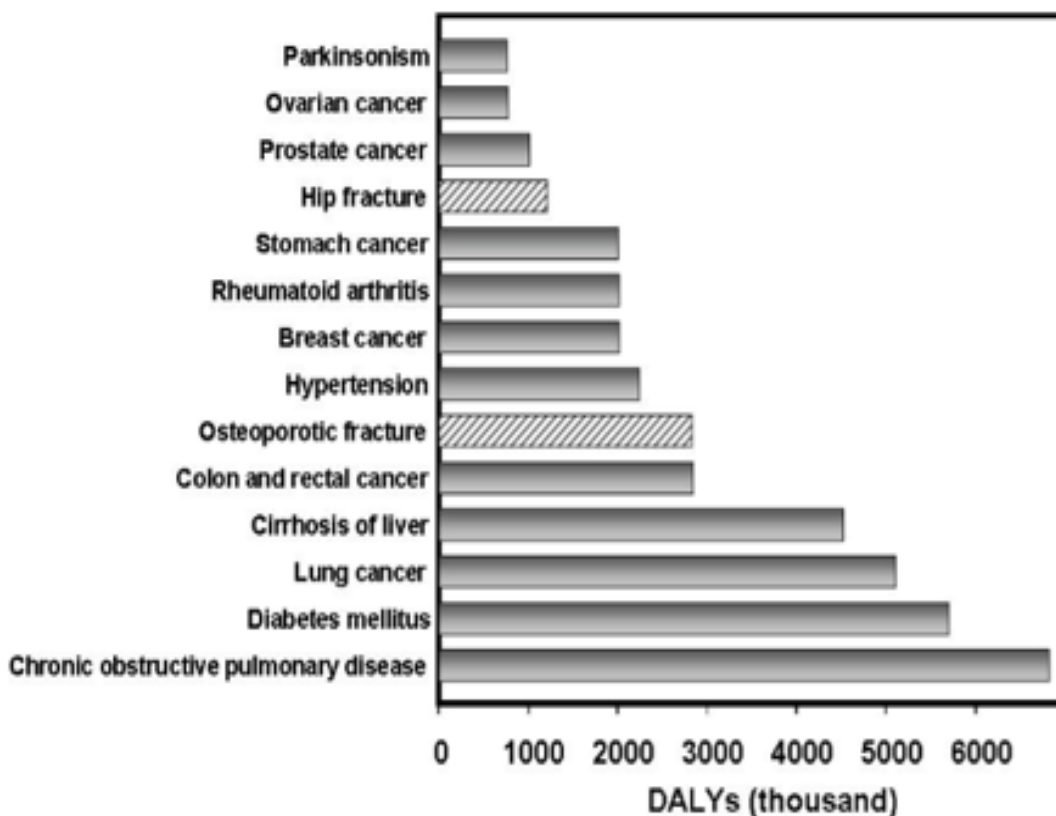
4. Μέθοδοι εκτίμησης οστικής πυκνότητας

Μέθοδος	Θέσεις σκελετού	Ευαισθησία
Απορροφησιομετρία διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων X (DXA)	Οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης Αυχένας μηριαίου οστού Ολικός σκελετός	98% 97% 99%
Απορροφησιομετρία μονοενεργειακής δέσμης ακτίνων X (SXA)	Κερκίδα	98-99%
Απορροφησιομετρία μονοενεργειακής δέσμης φωτονίων (SPA)	Κερκίδα	98-99%
Διπλή φωτονιακή απορροφησιομετρία (DPA)	Οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης Αυχένας μηριαίου οστού	93-96% 94-97%
Ποσοτική υπολογιστική τομογραφία(QCT)	Σπονδυλική στήλη Μονοενεργειακή Διπλοενεργειακή	96-98% 94-96%
Χρήση φάσματος υπερήχων (BUA)	Πτέρνα Κνήμη Επιγονατίδα	98-99%

5. Στοιχεία για τον επιπολασμό της οστεοπόρωσης στον γενικό πληθυσμό

Μετά τη δημοσίευση της έκθεσης της ομάδας μελέτης εκτίμησης του κινδύνου καταγμάτων και την εφαρμογή της για έλεγχο για την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, η οστεοπόρωση έχει αναγνωριστεί ως μια καλά καθορισμένη ασθένεια που επηρεάζει περισσότερους από 75 εκατομμύρια ανθρώπους στις Ηνωμένες Πολιτείες, την Ευρώπη και την Ιαπωνία (18, 19). Η οστεοπόρωση προκαλεί περισσότερα από 8,9 εκ. κατάγματα ετησίως σε όλο τον κόσμο, εκ των οποίων περισσότερα από 4,5 εκατομμύρια συμβαίνουν σε Αμερική και Ευρώπη (Πίνακας 1). Ο κίνδυνος κατά την διάρκεια της ζωής για καρπιαίο, ισχιακό ή σπονδυλικό κάταγμα έχει εκτιμηθεί ότι είναι της τάξεως του 30% έως 40% σε ανεπτυγμένες χώρες - με άλλα λόγια, πολύ κοντά σε αυτό για τη στεφανιαία νόσο. Η πιθανότητα κατάγματος αυξάνει με την ηλικία και είναι τρομερά κοινή στους ενήλικες. Στις ΗΠΑ, ο κίνδυνος για κάταγμα κατά την διάρκεια της ζωής σε λευκές γυναίκες πάνω από 50χρονών είναι 50% (20). Τα κατάγματα μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικά οικονομικά κόστη (19 δισ. \$ το 2005, πρόβλεψη για 25.3 δισ. \$ το 2025) και μείωση στην φυσική δραστηριότητα. Τα κατάγματα ισχίου ειδικά είναι τα πιο επικίνδυνα και σχετίζονται με αυξημένες συχνότητες θνησιμότητας και αναπηρίας. Η οστεοπόρωση δεν είναι μόνο μια σημαντική αιτία των καταγμάτων, κατατάσσεται επίσης σε υψηλή θέση μεταξύ των ασθενειών που μετατρέπουν τους ανθρώπους σε κληνήρεις με σοβαρές επιπλοκές. Οι επιπλοκές αυτές μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή σε

ηλικιωμένα άτομα. Στην Αμερική και στην Ευρώπη τα οστεοπορωτικά κατάγματα αντιπροσωπεύουν 2,8 εκατ. έτη αναπηρίας (disability adjusted life years DALY's) σε ετήσια βάση περισσότερα από υπέρταση και ρευματοειδή αρθρίτιδα [the world health report 2004: changing history. Geneva WHO 2004], αλλά λιγότερα από σακχαρώδη διαβήτη ή την χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (εικόνα 3). Συλλογικά, τα οστεοπορωτικά κατάγματα αντιπροσωπεύουν περίπου το 1% των DALY's που οφείλονται σε μη μεταδοτικές ασθένειες.



Εικόνα 3. Εκτίμηση διάρκειας ζωής με αναπηρία μετά από διάφορες ασθένειες (DALY's) το 2002 σε Ευρώπη και Αμερική. [Πηγή : Αναφορά 18 και δεδομένα από Π.Ο.Υ. (Γενεύη 2004)]

Πίνακας 1. Εκτιμώμενος αριθμός οστεοπορωτικών καταγμάτων σε άνδρες και γυναίκες ηλικίας 50 και άνω, από τον Π.Ο.Υ. (Γενεύη 2004, International meeting)

WHO region	Expected number of fractures by site (thousands)				All osteoporotic fractures	
	Hip	Spine	Proximal humerus	Forearm	No.	%
Africa	8	12	6	16	75	0.8
Americas	311	214	111	248	1 406	15.7
South-East Asia	221	253	121	306	1 562	17.4
Europe	620	490	250	574	3 119	34.8
Eastern Mediterranean	35	43	21	52	261	2.9
Western Pacific ^a	432	405	197	464	2 536	28.6
Total	1 672	1 416	706	1 660	8 959	100

Source: O Johnell & J A Kanis, unpublished data, 2006.

^a Includes Australia, China, Japan, New Zealand and the Republic of Korea.

Σε όλο τον κόσμο, μία στις τρεις γυναίκες και ένας στους πέντε άνδρες πάνω από την ηλικία των 50 ετών επηρεάζεται από οστεοπορωτικά κατάγματα με αποτέλεσμα μια μη επιθυμητή επιδείνωση της ποιότητας ζωής καθώς και μια αύξηση κόστους για τις υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης που υπερβαίνουν εκείνες πολλών άλλων σοβαρών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων των καρδιακών παθήσεων, εγκεφαλικού επεισοδίου και καρκίνου του μαστού. Το 2000, υπήρχαν περίπου 9.000.000 νέα οστεοπορωτικά κατάγματα σε όλο τον κόσμο, εκ των οποίων 1,6 εκατομμύρια ήταν στο ισχίο, 1,7 εκατομμύρια ήταν στο αντιβράχιο και 1,4 εκατομμύρια ήταν κατάγματα σπονδυλικής στήλης. 51% αυτών των καταγμάτων συνέβη στην Ευρώπη και την Αμερική, ενώ το μεγαλύτερο μέρος του υπολοίπου μέρους συνέβη στη Νοτιοανατολική Ασία και τις περιοχές του Δυτικού Ειρηνικού. Με την αύξηση του αριθμού των ηλικιωμένων στον πληθυσμό, ο αριθμός των καταγμάτων θα αυξηθεί δύο έως τρεις φορές κατά τη διάρκεια των επόμενων δεκαετιών. (21)

Παθοφυσιολογία οστεοπόρωσης και μηχανισμοί αυτής.

Γενικά στοιχεία

α. Μικροσκοπική κατασκευή των οστών

Τα οστά αποτελούνται από οργανικό και ανόργανο μέρος. Το οργανικό μέρος

είναι το 35% περίπου και το 65% είναι τα ανόργανα συστατικά. Το οργανικό μέρος περιλαμβάνει:

- Τα κύτταρα του οστίτη ιστού.
- Τα κολλαγόνα ινίδια (πρωτεΐνες με μεγάλη περιεκτικότητα σε γλυκίνη, προζίνη, οξυπροζίνη).
- Τη θεμέλια ουσία (πρωτεΐνες: κυρίως πολυσακχαρίδες). Τα κολλαγόνα ινίδια και η θεμέλια ουσία συνιστούν τη μεσοκυττάρια ουσία του οστίτη ιστού.

Τα κύτταρα του οστίτη ιστού είναι οι οστεοβλάστες, τα οστεοκύτταρα και οι οστεοκλάστες. Το οστό συντίθεται από τους οστεοβλάστες, συντηρείται από τα οστεοκύτταρα και αποδομείται από τους οστεοκλάστες. Η μεσοκυττάρια ουσία του οστίτη ιστού αποτελείται από οργανική και ανόργανη φάση. Η οργανική φάση ή οστεοειδές αποτελείται από θεμέλια ουσία και κολλαγόνες ίνες οι οποίες σχηματίζουν δεσμίδες από οστέινη ουσία, ενώ η ανόργανη κυρίως από άλατα κυρίως ασβεστίου.

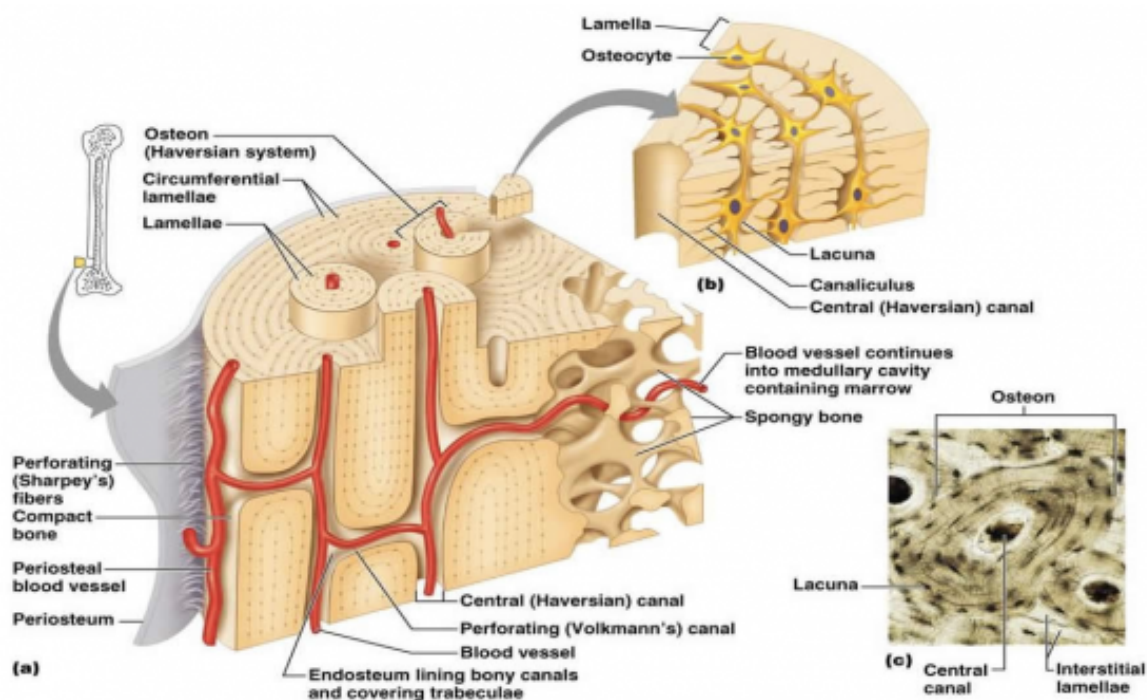
Τα ανόργανα συστατικά των οστών είναι κυρίως το φωσφορικό ασβέστιο (80- 90%) που βρίσκεται με τη μορφή υπερμικροσκοπικών κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη, το ανθρακικό ασβέστιο (8-10%), το φθοριούχο και χλωριούχο ασβέστιο (0,5%), το φωσφορικό μαγνήσιο (1-2%) και τα αλκαλικά άλατα (2%). Τα συστατικά αυτά εμποτίζουν τη θεμέλια ουσία καθώς και τα κολλαγόνα ινίδια.

β. Μορφές οστίτη ιστού

Ο οστίτης ιστός ανάλογα με τη θέση των κυττάρων και της βασικής του οστικής ουσίας εμφανίζει δυο διαφορετικές μορφές. Η μια είναι ο συμπαγής ή φλοιώδης οστίτης ιστός και η άλλη ο σπογγώδης ή δοκιδωτός οστίτης ιστός. Το 80% περίπου του σκελετού αποτελείται από φλοιώδη ιστό και το υπόλοιπο 20% από δοκιδωτό. Στον συμπαγή οστίτη ιστό η βασική του ουσία είναι ιδιαίτερα πυκνή και οι οστικές του δοκίδες έχουν τέτοια στενή επαφή μεταξύ τους, ώστε να σχηματίζουν ένα οστό παχύ, ομοιογενές και στέρεο. Στα συμπαγή οστά, κύτταρα και βασική ουσία έχουν μια συγκεκριμένη αρχιτεκτονική διάταξη.

Ιστολογικά, ο συμπαγής ιστός αποτελείται από τα συστήματα του HAVERS (ή οστεώνες) (εικόνα 4). Το σύστημα του HAVERS είναι ένας επιμήκης πόρος συνήθως παράλληλος προς τον επιμήκη άξονα του μακρού οστού, ο οποίος περιέχει ένα αρτηρίδιο και ένα φλεβίδιο. Ο πόρος του HAVERS αποτελεί τον άξονα γύρω από τον οποίο είναι διατεταγμένα κυκλωτερώς μικρά τμήματα οστίτη ιστού κατά τρόπο συμπαγή (χωρίς να αφήνουν κενά μεταξύ τους). Η κατασκευή αυτή θυμίζει την υφή του κρεμμυδιού. Σε περίπτωση που ο οργανισμός εναποθέσει νέο οστίτη ιστό, ο νεοσχηματισμένος συμπαγής ιστός δεν έχει τη λεπιδωτή ώριμη υφή, αλλά παρουσιάζεται μάλλον άμορφος και είναι μηχανικά κατώτερος. Ο άμορφος οστίτης ιστός, όταν επικρατήσουν φυσιολογικές συνθήκες,

θα αντικατασταθεί από δοκιδωτό ιστό.



Εικόνα 4. Απεικόνιση οστέωνα (σύστημα Havers) και πέρυξ δομών στο οστό [Πηγή: Histology A text and atlas 6th edition Michael Ross Lipincott]

Ο συμπαγής ιστός παρουσιάζει τριών ειδών επιφάνειες: την περιοστική, η οποία χωρίζει την εξωτερική επιφάνεια του οστού από τα όργανα που το περιβάλλουν και η οποία καλύπτεται από το περίοστεο. Την ενδοστική, που χωρίζει τον οστίτη ιστό από το περιεχόμενο του αυλού του μακρού οστού, το οποίο συνήθως αποτελείται περισσότερο από λίπος και λιγότερο από ερυθρό μυελό. Και τέλος, τις επιφάνειες των πόρων του HAVERS, οι οποίες βρίσκονται μέσα στο φλοιό του οστού.

Ο σπογγώδης οστίτης ιστός είναι λιγότερο πυκνός και επομένως πιο ελαφρύς. Δεν έχει σωλήνες του HAVERS. Οι οστικές δοκίδες είναι τοποθετημένες κατά τέτοιο τρόπο, ώστε μεταξύ τους σχηματίζονται κοιλότητες, στο εσωτερικό των οποίων υπάρχει ο ερυθρός μυελός, ο οποίος σχηματίζει τα ερυθρά αιμοσφαίρια του αίματος. Η μορφή του σπογγώδη οστίτη ιστού θυμίζει σπόγγο και από αυτό ακριβώς παίρνει και το όνομά του. Οι οστικές του δοκίδες έχουν μια συγκεκριμένη διάταξη, είναι δηλαδή προσανατολισμένες έτσι, ώστε να δέχονται το βάρος και τις μηχανικές πιέσεις κατά τον καλύτερο τρόπο και είναι διατεταγμένες προς διάφορες κατευθύνσεις ανάλογα με τις μηχανικές ανάγκες κάθε οστού.

Οι οστεοβλάστες παράγουν οστό (μεσοκυττάρια ουσία). Δημιουργούν αρχικά τη θεμέλια ουσία από κολλαγόνο και πάνω σε αυτή οικοδομούνται οι κρύσταλλοι του υδροξυαπατίτη. Η θεμέλια ουσία που δεν έχει επενδυθεί από κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη, ονομάζεται οστοειδές ή προ-οστούν. Η εναπόθεση των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη γίνεται με την βοήθεια του ενζύμου αλκαλική

φωσφατάση.

Σε κάποια στιγμή ο οστεοβλάστης εγκλωβίζεται μέσα στην θεμέλια ουσία που παράγει και επικοινωνεί με τους άλλους οστεοβλάστες και με τους σωληνίσκους μέσω πολύ λεπτών διαύλων. Τότε λέγεται οστεοκύτταρο. Τα οστεοκύτταρα αποτελούν το 95% των κυττάρων που έχει ο οστίτης ιστός. Οι οστεοκλάστες έχουν σαν έργο τους την αποσύνθεση της μεσοκυττάριας ουσίας.

γ. Οστική αναδιαμόρφωση

Η οστική ανακατασκευή (bone remodeling) αποτελεί την βασική διαδικασία με την οποία αντικαθίσταται το παλαιό οστό με το νέο και αποτελείται από 5 φάσεις: 1) Φάση ηρεμίας 2) Φάση ενεργοποίησης 3) Φάση οστικής απορρόφησης 4) Φάση κυτταρικής αναστροφής 5) Φάση οστικής παραγωγής. Σύμφωνα με τη διαδικασία αυτή οι λειτουργίες των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών, δεν είναι ανεξάρτητες αλλά συνδέονται αυστηρά ώστε να υπάρχει μια ισορροπία μεταξύ εναπόθεσης οστού και απορρόφησης οστού. Δηλαδή προηγείται η αποδόμηση και πάντα έπεται η σύνθεση. Υπάρχει μια εναρμόνιση στις δυο αυτές λειτουργίες έτσι ώστε να μην υπάρχει άναρχη αποσύνθεση ή εναπόθεση με αποτέλεσμα να έχουμε ολέθριες συνέπειες για τη σταθερότητα του οστού. Όταν η πρόσληψη ασβεστίου δεν αποκαθίσταται ή για κάποιους λόγους, υπάρχει παθολογική ενεργοποίηση των οστεοκλαστών χωρίς τέλος ή η λειτουργία των οστεοβλαστών είναι ανεπαρκής ή αναποτελεσματική, ως συνέπεια έχουμε την απώλεια οστικής μάζας. Η μηχανική φόρτιση ή αποφόρτιση είναι από τα ερεθίσματα που εκκινούν το μηχανισμό της ανακατασκευής. Και οι δυο καταστάσεις προκαλούν στο οστό εντοπισμένες φυσικές και βιοχημικές αλλαγές που ενεργοποιούν την ανακατασκευή. Η λειτουργία αυτή εκτελείται από κυτταρικές κατασκευαστικές μονάδες που λέγονται βασικές πολυκυτταρικές μονάδες (BMU - Basic Multicellular Units) ή μονάδα οστικής ανακατασκευής (units BRU).

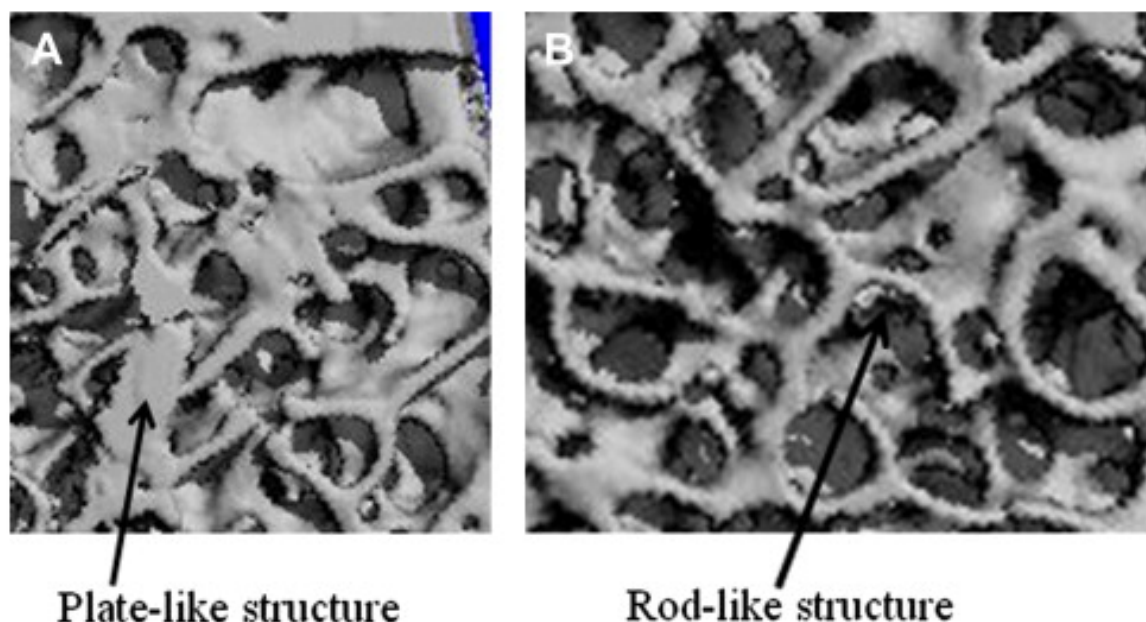
Κλινικές παρατηρήσεις που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης.

Εμμηνόπαυση: Το αποτέλεσμα της διακοπής των οιστρογόνων στο οστό

Εμμηνόπαυση είναι η διακοπή της περιόδου ενώ προηγείται κατά 1 έως 2 έτη σταδιακή μείωση ωθητικής παραγωγής οιστρογόνων. Αυτό συμβαίνει στις περισσότερες γυναίκες σε ηλικία περίπου 51 χρόνων(22). Τα οιστρογόνα αναστέλλουν την δραστικότητα από τους οστεοκλάστες, οπότε στέρξη αυτών συμβάλλει στην απώλεια οστικής μάζας. Ελάττωση επιπέδων οιστρογόνου συνδέεται επίσης και με μειωμένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου , ενώ παράλληλα παρατηρείται αύξηση απέκκρισης ασβεστίου στα ούρα, πιθανότατα λόγω της αύξησης ασβεστίου στο πλάσμα από το χωρίς δράση οιστρογόνου οστό κάτι που δευτερογενώς έχει σαν αποτέλεσμα μείωση επιπέδων και

παραθορμόνης(23). Η ταχεία απώλεια οστικής μάζας που σχετίζεται με την εμμηνόπαυση είναι εντυπωσιακή. Σε 5-7 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση οι γυναίκες χάνουν περίπου το 12% της οστικής μάζας(24). Το σπογγώδες (trabeculae) οστό είναι ιδιαίτερα επηρεασμένο με λέπτυνση και απώλεια δοκίδων(25). Το φλοιώδες οστό(cortical) γίνεται πιο πορώδες και αδύνατο(25) μέσω ενδοοστικής και ενδοφλοιώδους απορρόφησης. Ακίνησια ή αχρηστήα μέλους έχει τα ίδια αποτελέσματα στον σκελετό, πράγμα που υποδηλώνει την αυξημένη οστική απορρόφηση και την μειωμένη οστική παραγωγή (26), γεγονός που δείχνει ότι η έλλειψη οιστρογόνων στην εμμηνόπαυση εμπλέκεται στην σηματοδότηση από την μηχανική φόρτιση του σκελετού.

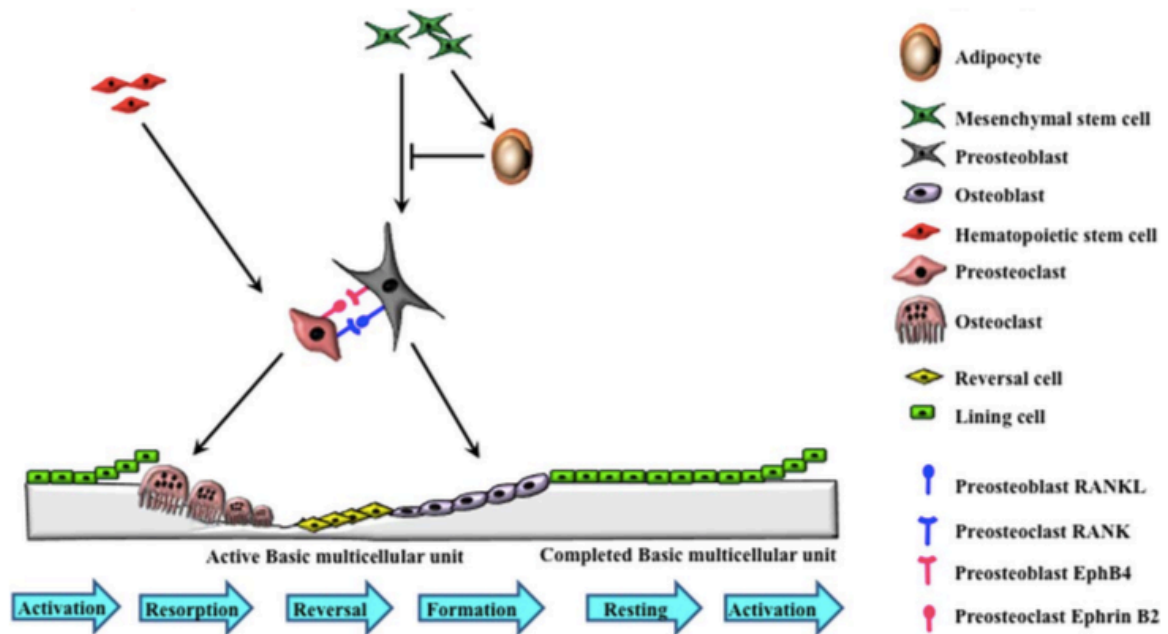
Η πιο έντονη σκελετική επίδραση της εμμηνόπαυσης είναι ένας διπλασιασμός της οστικής αναδιαμόρφωσης, η οποία τριπλασιάζεται 10 έως 15 χρόνια αργότερα, σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες απουσία αυξημένης σκελετικής φόρτισης. Αυτά τα αυξημένα ποσοστά οστικής αναδιαμόρφωσης επιμένουν στους περισσότερους ασθενείς με οστεοπορωτικό κάταγμα, αν και το 5% έχει μειωμένα ποσοστά οστικής αναδιαμόρφωσης(27) (εικόνα 5).



Εικόνα 5. Μικροφωτογραφίες αξονικής τομογραφίας οστού γυναίκας (A) προ της εμμηνόπαυσης και (B) μετά την εμμηνόπαυση. [Πηγή : Αναφορά 24]

Οστική αναδιαμόρφωση (bone remodelling)-Νεότερα δεδομένα

Στους ενήλικες, αναδιαμόρφωση, ή αφαίρεση και αντικατάσταση των τμημάτων των οστών είναι ο κύριος μηχανισμός μέσω του οποίου τα οστά ανανεώνονται και προσαρμόζονται στις αλλαγές των φορτίσεων. Από μια εξελικτική σκοπιά, είναι μια χρήσιμη μέθοδος για την ελάττωση του μεγέθους του σκελετού σε περίπτωση ακινητοποίησης, καθώς και για την επισκευή μικροβλαβών ή μικρών περιοχών της βλάβης πριν γίνουν κλινικά εμφανή (28). Η αναδιαμόρφωση ενεργοποιείται από σηματοδότηση από οστεοβλάστες ή από την ώριμη μορφή τους που είναι τα οστεοκύτταρα τα οποία με την σειρά τους ενεργοποιούν οστεοκλάστες (εικ. 6)



Εικόνα 6. Η ενεργοποίηση της οστικής ανακατασκευής αρχίζει με αποκόλληση των κυττάρων επένδυσης της επιφάνειας του οστού, το οποίο, μαζί με το τριχοειδικό δίκτυο, σχηματίζουν ένα θόλο σε περιοχές που υφίστανται τοπική αναδιαμόρφωση. Αφού η απορρόφηση έχει ολοκληρωθεί, οι οστεοβλάστες στρώνουν στιβάδες θεμέλιας ουσίας και κολλαγόνου το οποίο εν συνεχεία εμπλουτίζεται από μεταλλικά ιχνοστοιχεία. Μερικοί οστεοβλάστες ενσωματώνονται εντός της θεμέλιας ουσίας σχηματίζοντας οστεοκύτταρα τα οποία συνδέονται με την επιφάνεια του οστού και μεταξύ τους μέσω πολύ λεπτών σωληνίσκων. [Πηγή: Αναφορά (27), (29), (38)]

Οι οστεοκλάστες είναι πολυπύρρηνα κύτταρα που προέρχονται από τα μυελοειδή αιμοποιητικών κυτταρικών σειρών και εμπλέκονται στην επαναρρόφηση του οστού. Ο υποδοχέας ενεργοποιητής του πυρηνικού παράγοντα κΒ (RANKL), μέλος της οικογένειας του TNF, παράγεται από οστεοβλάστες/οστεοκύτταρα και συνδέεται στον υποδοχέα RANK στις πρόδρομες μορφές των οστεοκλαστών. Αυτή η σύνδεση είναι ένα κλειδί στην ενεργοποίηση των πρόδρομων μορφών οστεοκλαστών για να σχηματίσουν πολυπύρρηνα κύτταρα που μπορούν να διαφοροποιηθούν και να σχηματίσουν οστεοκλάστες, οι οποίοι ενεργοποιούνται και απορροφούν το οστό. Στην διαδικασία αυτή μετέχουν επίσης και άλλοι παράγοντες όπως CSF (colony stimulating factors). Οι οστεοκλάστες εκκρίνουν HCL για να διαλύσουν το ανόργανο τμήμα του οστού και το ένζυμο καθεψίνη K, για να διαλυθεί η θεμέλια ουσία του οστού καθώς και μεταλοπρωτεΐνάσες όπως η MMP-13 για την αποδόμηση του κολλαγόνου. Οι οστεοκλάστες δουλεύουν σε ομάδες δημιουργώντας αυτό που ονομάζουμε δομικές μονάδες οστών [BMU: Basic Multicellular Units]. Αφού η απορρόφηση έχει ολοκληρωθεί, καλύπτεται με μονοπύρρηνα κύτταρα που προετοιμάζουν την επιφάνεια για μια λεπτή επίστρωση θεμέλιας ουσίας (reversal phase). Αυτή η φάση είναι η λιγότερο γνωστή μέχρι τώρα. Διάφορες κυτοκίνες και διαλυτοί παράγοντες απελευθερώνονται από τη θεμέλια ουσία και τους ενεργοποιημένους οστεοκλάστες κατά την διάρκεια των δυο πρώτων φάσεων όπως TGF- β , BMP (bone morphogenetic proteins), FGF (fibroblast growth factors), PDGF (platelet

derived growth factors), IGF (insuline-like growth factors) καθώς και wnt πρωτεΐνες.

Αυτά τα παρακρινικά σήματα είναι γνωστό ότι οδηγούν στην έναρξη της οστεοβλαστογένεσης απο τα πολυδύναμα στελεχιαία κύτταρα, προκαλώντας τη διέγερση και ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων όπως ο *Dlx5*, *runx2* και ο *osterix*. Αυτοί οι μεταγραφικοί παράγοντες είναι ρυθμιστές γονιδίων σημαντικοί για την διαφοροποίηση και λειτουργία των οστεοβλαστών καθώς για την έκφραση των οστεοκαλσίνη, κολλαγόνο τύπου I, αλκαλική φωσφατάση, οστεοποντίνη και σιελοπρωτεΐνη οστού (bone sialoprotein BSP) (30-32). Οι οστεοβλάστες εν συνεχεία τοποθετούν στοιβάδες με κολλαγόνο, οι οποίες εν συνεχεία εμπλουτίζονται με ανόργανα ιχνοστοιχεία. Ταυτόχρονα, ο ρυθμός διαφοροποίησης των οστεοκλαστών φαίνεται να επηρεάζεται από την έκκριση ενός διαλυτού υποδοχέα απο τους οστεοβλάστες που λέγεται οστεοπρωτογερίνη (OPG) ο οποίος συνδέεται στο RANKL και μπλοκάρει την σύνδεση του με το RANK (33). Το RANKL είναι τύπου-I διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εκφράζεται από τις πρόδρομες μορφές οστεοκλαστών και λειτουργεί σαν ενεργοποιητής σύνδεσμος του RANK (RANKL). Ενεργοποίηση του RANK έχει σαν αποτέλεσμα την δημιουργία του TRAF6 παράγοντα (TNF-receptor-associated factor 6), ο οποίος προκαλεί ένα καταρράκτη αντιδράσεων που περιλαμβάνει ενεργοποίηση παραγόντων όπως ο πυρηνικός παράγοντας K (NF-κB), πρωτεϊνικές κινάσες ενεργοποιημένες απο μιτογόνο (MAPKs), και το c-fos, που τελικά διεγείρει τον πυρηνικό παράγοντα ενεργοποιημένων T κυττάρων (NFATc1 or NFAT2) (33). Το NFAT2 θεωρείται ως ο κύριος ρυθμιστής της διαφοροποίησης των οστεοκλαστών, καθώς προάγει την έκφραση αρκετών γονιδίων που σχετίζονται με την διαφοροποίηση και λειτουργία των οστεοκλαστών, όπως η TRAP (tartrate resistant acid phosphatase, καθεψίνη K, καθεψίνη K, ο OSCAR (osteoclast associated receptor), υποδοχέας καλσιτονίνης και integrin b3 (34).

Έχει επίσης αναφερθεί ότι το PPAR γ συνδέει συγγενή τμήματα απο τον επαγωγέα του c-fos, προωθώντας έτσι την οστεοκλαστογένεση μέσω της επαγωγής του c-fos (35). Επιπρόσθετα, πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν την οστική αναδιαμόρφωση είναι γνωστό ότι ένα μεγάλο μέρος της δράσης τους οφείλεται στην επίδραση που έχουν στο σύστημα OPG/RANK/RANKL, παρά στην απευθείας διέγερση ή καταστολή στην διαφοροποίηση των κυττάρων. Για παράδειγμα, η PTH, IL-6, PGE2 και τα γλυκοκορτικοειδή επηρεάζοντας την παραγωγή του OPG καθώς και την σύνδεση του με το RANK, επιδρούν εμμέσως στην οστεοκλαστογένεση μέσω ενός παρακρινικού τρόπου δράσης (36, 37).

Οι οστεοκλάστες επίσης διαθέτουν κάποιους μεμβρανικούς συνδέσμους που λέγονται Ephrin, οι οποίοι αλληλεπιδρούν με κάποιους διαμεμβρανικούς υποδοχείς τυροσινικής κινάσης Eph στους προ-οστεοβλάστες διαμέσου απευθείας επαφής οστεοκλάστη-οστεοβλάστη(εικόνα 6) (38). Επιπρόσθετα με αυτά, οι οστεοκλάστες παράγουν επίσης την sclerostin και την Semaphorin 4D(Sema 4D), η οποία αναστέλλει την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών (39, 40). Όσον αφορά την wnt σηματοδότηση πρόκειται για μια σύνθετη σειρά ενδοκυττάρων διαργασιών που μπορούν να ταξινομηθούν σε κανονικά και μη κανονικά (non canonical) μονοπάτια. Τα κανονικά Wnt's, όπως για παράδειγμα η Wnt3a συνδέεται με τους LRP-5 υποδοχείς (low density lipoprotein receptor-related proteins) και LRP-6, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των GSK3

συμπλεγμάτων (glycogen synthase kinase). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα σταθεροποίηση της κυτταροπλασματικής β-κατενίνης, η οποία εισέρχεται στον πυρήνα και ενεργοποιεί γονίδιο μεταγραφής για τους οστεοβλάστες σε συνεργασία πολλές φορές και με άλλους ραπάγοντες μεταγραφής όπως lymphoid enhancer-binding factor/T-cell factor. Τα μη κανονικά Wnt's περιλαμβάνουν τα Wnt1,5a, 7b σήματα που δρουν μέσω οδών ανεξάρτητων από την β-κατενίνη, εμπλέκοντας ένζυμα όπως η καλσινευρίνη ή η calcium-calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII). Για παράδειγμα, το Wnt5a προάγει την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών εις βάρος της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων, αναστέλλοντας την έκφραση του PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) μέσω της σηματοδότησης του CaMKII ενζύμου (30). Μερικοί οστεοβλάστες ενσωματώνονται εντός της θεμέλιας ουσίας σχηματίζοντας οστεοκύτταρα τα οποία συνδέονται και με την επιφάνεια του οστού και μεταξύ τους με σωληνίσκους. Τα οστεοκύτταρα είναι πολύ σημαντικά στην κυτταρική σηματοδότηση, ρυθμίζοντας την λειτουργία των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών καθώς και την αίσθηση της μηχανικής φόρτισης(41, 42).

Ο αριθμός των ενεργών οστικών μονάδων ανά μονάδα χρόνου ανά οποιαδήποτε επιλεγμένη επιφάνεια έχει μετρηθεί ιστομορφομετρικά σαν ενεργοποίηση συχνότητας και είναι ένα μέτρο, σε επίπεδο ιστού, του ρυθμού της οστικής αναδιαμόρφωσης. Αυτή η ακολουθία της οστικής επαναρρόφησης που ακολουθείται από οστική σύνθεση είναι στενά συνδεδεμένη. Ένα αρνητικό ισοζύγιο υπάρχει στην εμμηνόπαυση όπου περισσότερο οστό απορροφάται από ότι συντίθεται έχοντας σαν αποτέλεσμα χαμηλότερη οστική μάζα. Οι μηχανισμοί που ελέγχουν το remodeling είναι άγνωστοι ως επί τω πλείστον αλλά είναι βέβαιο ότι η μηχανική φόρτιση αποτελεί μια σημαντική επίδραση. Αχρηστία μπορεί να προκαλέσει μια αύξηση στην αναδιαμόρφωση του οστού και μια αρνητική οστική ισορροπία και απώλεια οστικής μάζας, η οποία παρατηρείται σε ακινητοποιημένους ασθενείς και στους αστροναύτες σε περιβάλλον μικροβαρυντικό(43).

Η επίδραση της οστικής αναδιαμόρφωσης στην οστεοπόρωση.

Η οστική αναδιαμόρφωση προκαλεί παροδική αδυναμία στο σημείο της οστικής απορρόφησης, αλλά είναι απαραίτητη για την επισκευή μικροβλαβών. Είναι επίσης αναγκαία ως δεξαμενή ασβεστίου να καλύψει τις ανάγκες της ομοιόστασης του ασβεστίου στο πλάσμα. Έτσι, υπάρχουν 2 κατηγορίες οστικής αναδιαμόρφωσης: 1. Αυτή που στοχεύει να επισκευάσει μικροβλάβες και να διατηρήσει την μηχανική ακεραιότητα του σκελετού και 2. Αυτή που υποστηρίζει την ομοιόσταση του ασβεστίου στο πλάσμα. Το τελευταίο, αν υπάρχει μεγάλο πρόβλημα, μπορεί να επηρεάσει την συνολική αντοχή των οστών και συγκεκριμένα μπορεί να αδυνατίσει το οστό λόγω απώλειας δωκιδωτής οστικής μάζας. Μόλις εξαλειφθεί μια οστική μάζα από σπογγώδες οστό, δεν μπορεί να αντικατασταθεί εκ νέου από σπογγώδες οστό σε αυτό το τμήμα. Επιπλέον, μια περίσσεια από ενεργές δομικές μονάδες, κατά τη διάρκεια υπερβολικής ενεργοποίησης οστικής απορρόφησης προκαλεί μια αποδυνάμωση του οστού σε δοκίδες και μία αύξηση μικροβλαβών που ξεπερνά την ικανότητα για την

επισκευή. Οι μικροβλάβες μπορεί να συσσωρεύονται και να οδηγήσουν σε αστοχία των δομικών στοιχείων (π.χ., κατάγματα). Η συνδεσιμότητα του δοκιδωτού ιστού μειώνεται σημαντικά, ενώ λιγότερες και λεπτότερες δοκίδες αναπτύσσονται(25). Αυτό είναι ιδιαίτερα φανερό μετά την εμμηνόπαυση, όπου οι συχνότητες οστικής αναδιαμόρφωσης και η συχνότητα ενεργοποίησης των δομικών μονάδων διπλασιάζεται εντός 12 μηνών μετά την τελευταία έμμηνο ρύση και τριπλασιάζεται 13 χρόνια αργότερα(27).

Ασθενείς με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση συνεχίζουν να διατηρούν υψηλά ποσοστά οστικής αναδιαμόρφωσης(27). Μια μη επεμβατική εκτίμηση του ποσοστού οστικής αναδιαμόρφωσης χρησιμοποιώντας δείκτες οστικής επαναρρόφησης, όπως το N-τελικό τελοπεπτίδιο (NTX) ή C-τελοπεπτίδια κολλαγόνου τύπου I (CTX) και δείκτες σχηματισμού οστού όπως η οστεοκαλσίνη, προ-κολλαγόνο τύπου I, N τελικό προ-πεπτίδιο (PINP) ή ειδική για τα οστά αλκαλική φωσφατάση (BSAP) δείχνει ανάλογες αυξήσεις σε συχνότητα οστικής αναδιαμόρφωσης. Εντούτοις, αυτού του τύπου οι μετρήσεις είναι δύσκολο να εφαρμοσθούν μεμονωμένα στον κλινικό ασθενή.

Μειώνοντας την υπερβολική οστική αναδιαμόρφωση, μειώνεται και ο κίνδυνος οστικού κατάγματος.

Μερικές από τις καλύτερες ενδείξεις ότι η μειούμενη συχνότητα οστικής αναδιαμόρφωσης μειώνει τον κίνδυνο κατάγματος προκύπτει από τις κλινικές μελέτες των φαρμάκων ενάντια στην απορρόφηση. Η θεραπεία αυτήν για την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση αυξάνει την οστική πυκνότητα αλλά πιο σημαντικά μειώνει το ρυθμό οστικής αναδιαμόρφωσης. Σε μια μετα-ανάλυση 12 κλινικών μελετών με τις φαρμακευτικές αγωγές ενάντια στην οστική επαναρρόφηση, οι Cummings και συν. (44) βρήκαν ότι βασισμένοι στην οστική πυκνότητα οι εν λόγω αγωγές είχε προβλεφθεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο κατάγματος κατά 20%, αλλά φάνηκε τελικά από τις μελέτες ότι μειώνουν τα κατάγματα κατά 45%. Άλλο ένα παράδειγμα που έρχεται από την μελέτη MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) . Τα δεδομένα έδειξαν ότι η Raloxifene (ένας εκλεκτικός ρυθμιστής υποδοχέων οιστρογόνου) μείωσε την πιθανότητα κατάγματος οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης κατά 40% ανεξάρτητα από την αλλαγή στην οστική μάζα. Εντούτοις, 96%της μείωσης του κινδύνου οστικού κατάγματος δεν συσχετιζόταν με αλλαγή στην οστική πυκνότητα(45).

Υπάρχει μια σημαντική βιβλιογραφία που δείχνει ότι η αλλαγή στην οστική πυκνότητα των ασθενών έχει να κάνει μόνο εν μέρει με την φαρμακευτική αγωγή με φάρμακα ενάντια στην επαναρρόφηση αν και η μείωση της πιθανότητας κατάγματος σε ασθενείς έχει να κάνει λιγότερο με την ανταπόκριση της οστικής πυκνότητας στην αγωγή (46-48). Αυτό σημαίνει πρακτικά ότι η αλλαγή της οστικής πυκνότητας δεν είναι από μόνη της καλός δείκτης κλινικής ανταπόκρισης. Άλλα τμήματα της ποιότητας του οστού, όχι κλινικά μετρήσιμα, είναι πιθανόν πιο σημαντικά για την μηχανική ακεραιότητα του οστού και την αντίσταση στο κάταγμα. Η εμπειρία που αποκτήθηκε τα τελευταία χρόνια υποδηλώνει ότι ο πιο

σημαντικός παθογενετικός παράγοντας για την υπερβολική αστάθεια των σκελετών στην οστεοπόρωση είναι υπερβολικά ποσοστά της μη στοχευμένης οστικής αναδιαμόρφωσης.

Ποιότητα οστού

Ιδιότητες οστίτη ιστού και οστεοπόρωση

Οι εγγενείς ιδιότητες του υλικού του οστίτη ιστού, ένα σημαντικό μέρος της αντίστασής του στο κάταγμα, αφορά την αντίσταση του οστού στην κάμψη, ελαστικότητα, ανθεκτικότητα και /ή δύναμη. Οι συσχετίσεις μεταξύ φορτίων και η προκύπτουσα παραμόρφωση μπορεί να μετρηθεί χρησιμοποιώντας κλασικές μηχανικές ιδιότητες σε ζωικά μοντέλα. Οι περισσότερες από αυτές δεν μπορούν να μετρηθούν κλινικά. Νέα τεχνολογία όπως νανοσκληρομέτρηση (nanoindentation), χρησιμοποιείται για να δοκιμάσει την μικροανθεκτικότητα σε βιοψίες από ανθρώπινα λαγόνια οστά, αλλά τα δεδομένα στους ανθρώπους είναι σπάνια. Μια μελέτη ανέφερε ότι οι βιοψίες των οστών πριν και μετά την εμμηνόπαυση είχαν μια μικρή ελάττωση στην μικροανθεκτικότητα μετρούμενη με την ανωτέρω τεχνική, ενώ η νανοσκληρομέτρηση σε βιοψίες από άνδρες και γυναίκες με οστεοπόρωση είχε σημαντικά μειωμένη μικροανθεκτικότητα από ότι αυτή των μαρτύρων(49).

Είναι πιθανό ότι υπερβολική αναδιαμόρφωση των οστών σε ασθενείς με οστεοπόρωση έχει μια αρνητική επίδραση στις ιδιότητες του οστού (μικροανθεκτικότητα), ανεξάρτητα από τις αλλαγές στην οστική μάζα. Επειδή το νεο-εναποθέν οστεοειδές απαιτεί μια εκτεταμένη περίοδο χρόνου για να γίνει πλήρως εμπλουτισμένο με μεταλλικά ιχνοστοιχεία(50), υπερβολική οστική αναδιαμόρφωση σε ποσοστό μεγαλύτερο από το κανονικό κλάσμα θα είχε σαν αποτέλεσμα μικρότερο εμπλουτισμό σε μεταλλικά ιχνοστοιχεία και συνεπώς λιγότερη αντοχή στην κάμψη. Αυτό το νεοσχηματιζόμενο οστό που κανονικά προστατεύεται από τον παλαιό, ανθεκτικό οστίτη ιστό, είναι πιο εκτεθειμένο σε μικροβλάβες και έχει μικρότερη αντίσταση στο κάταγμα.

Η μικροαρχιτεκτονική καταστρέφεται στην οστεοπόρωση

Η μικροαρχιτεκτονική των οστών είναι άλλο ένα σημαντικό κομμάτι της αντίστασης του οστού στο κάταγμα. Περιλαμβάνει στο σύνολο το μέγεθος, το σχήμα, και την συνδεσιμότητα του δοκιδωτού οστού καθώς και το σύνολο και το σχήμα του φλοιώδους οστού. Η οστεοπόρωση συνδέεται με μια μείωση στον αριθμό και στο μέγεθος των δοκίδων. Οι δοκίδες επίσης φαίνονται λεπτότερες και ραβδόμορφες στο σχήμα αντικαθιστώντας μια ισχυρότερη οστέινη μορφολογία δίκην πιάτου (platelike) που μπορεί να παρατηρηθεί σε μη οστεοπορωτικό οστό.

Οι Akhter και συν.(25) ανέφεραν μια σημαντική μείωση στον αριθμό των δοκίδων και μια μετατροπή σε ένα περισσότερο δίκην ράβδων δοκιδωτό ιστό κατά την διάρκεια των χρόνων στην εμμηνόπαυση(25). Η υπερβολική παρούσα οστική αναδιαμόρφωση στους περισσότερους οστεοπορωτικούς είναι πιθανό να είναι η κύρια αιτία αυτών των αλλαγών στην μικροαρχιτεκτονική.

Όλα τα χαρακτηριστικά της οστεοπόρωσης, από μια αύξηση στην αναδιαμόρφωση μέχρι τα μειονεκτήματα στην μικροαρχιτεκτονική και στις εγγενείς ιδιότητες του οστίτη ιστού, δεν προκύπτουν το καθένα από μόνο του. Κανένα μεμονωμένο χαρακτηριστικό που συσχετίζεται με σκελετική ευθραυστότητα δεν φαίνεται να είναι από μόνο του υπεύθυνο για αυτήν την διαταραχή. Είναι πιθανό να είναι διαδραστικό και να αυτοτροφοδοτείται, παρόλο που η αυξημένη μη στοχοποιημένη οστική αναδιαμόρφωση μπορεί να είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας.

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει βιολογική εξήγηση για αυτήν την υπερβολική οστική αναδιαμόρφωση. Ίσως η πιο ελκυστική υπόθεση είναι ότι η έλλειψη οιστρογόνων και /ή κάποιες ακόμη αλλαγές έχουν σαν αποτέλεσμα στην μείωση των σκελετικών μυών σε φόρτιση. Η αδρή και η μικροσκοπική μορφολογία του σκελετού κατά την διάρκεια οστικής απώλειας στην εμμηνόπαυση και σε ασθενείς με οστεοπόρωση μοιάζει με αυτήν που παρατηρείται σε πειράματα αχρηστίας και στην παράλυση, η οποία προσφέρει υποστήριξη σε αυτήν την υπόθεση (51).

Ο ρόλος του φλοιώδους οστού στην οστεοπόρωση

Το φλοιώδες οστό σχηματίζει το εξωτερικό κέλυφος του σκελετού. Είναι ένας συμπαγής, πυκνός οστίτης ιστός που αποτελεί πάνω από το 80% του βάρους του σκελετού. Η ηλικία και η εμμηνόπαυση, από κοινού, προκαλούν απώλεια του φλοιώδους οστού, η οποία εμφανίζεται κυρίως στην ενδοοστική (εσωτερική) επιφάνεια. Αυτή η οστική απώλεια αντισταθμίζεται εν μέρει από την προσθήκη οστίτη ιστού στην περιοστική (εξωτερική) επιφάνεια, η οποία αυξάνει το μέγεθος του οστού (διάμετρος) και τη δύναμη και βοηθά εν μέρει στην αντιστάθμιση της απώλειας οστικής μάζας(52, 53). Αυτή η διαδικασία πραγματοποιείται σε άνδρες και γυναίκες και στις γυναίκες είναι μια απάντηση στην έλλειψη οιστρογόνων στην εμμηνόπαυση(52).

Μηχανική φόρτιση και οστεοπόρωση

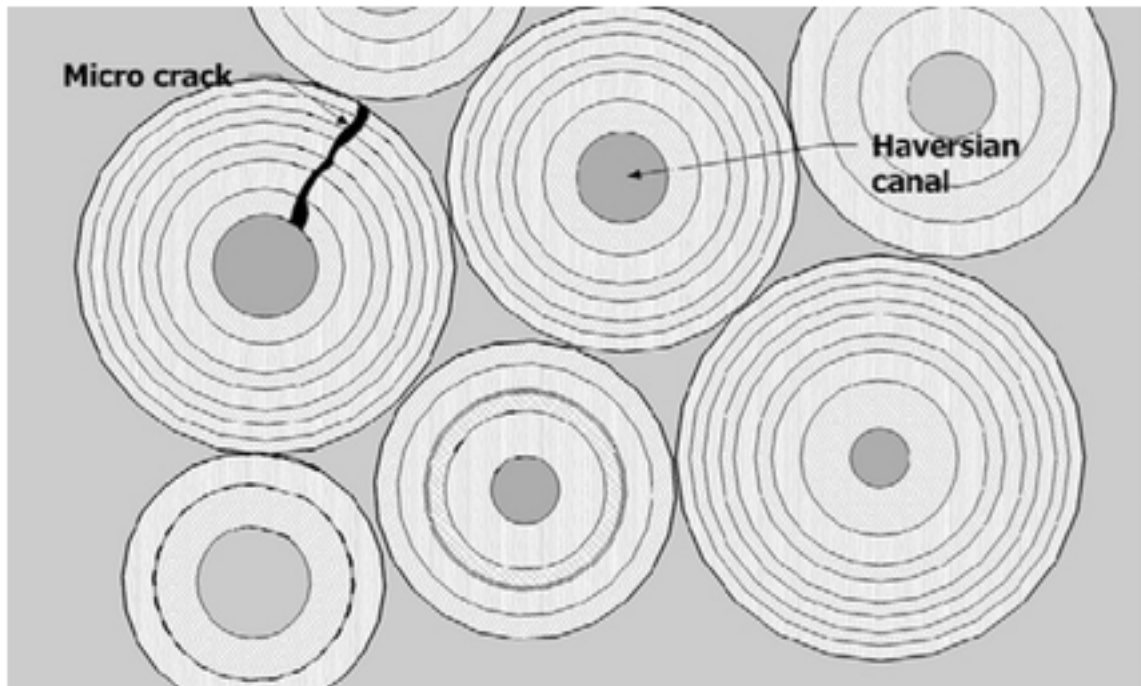
Μηχανική φόρτιση του σκελετού μέσα από την καθημερινή δραστηριότητα έχει μια σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη της οστεοπόρωσης. Στο ένα άκρο, αχρηστία ή έλλειψη φόρτισης, η οποία παρατηρείται σε παράλυση ή στους αστροναύτες σε περιβάλλον μικροβαρυτικό, οδηγεί σε σημαντική οστική απώλεια με αυξημένη οστική αναδιαμόρφωση. Κατά την διάρκεια κλινικών μελετών αχρηστίας, το 10% της οστικής μάζας μπορεί να χαθεί, ειδικά στα κάτω άκρα. Το σώμα είναι προγραμματισμένο να αποβάλλει περιττό και μη χρησιμοποιούμενο οστό. Στο άλλο άκρο είναι η καταπόνηση του οστού, η οποία παρατηρείται συχνότερα σε αθλητές ή σε στρατιωτικές μονάδες. Η σημαντική αύξηση στην σκελετική φόρτιση με αυξημένη δραστηριότητα για σύντομο χρονικό διάστημα μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες σκελετικές μικροζημιές. Σε περίπτωση απουσίας επαρκούς χρόνου αποκατάστασης μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά εμφανή κατάγματα κόπωσης. Η βέλτιστη ακτίνα μηχανικής φόρτισης υπάρχει κάπου μεταξύ αυτών των δυο ορίων.

Σε αυτό το επίπεδο δραστηριότητας, η οστική αναδιαμόρφωση είναι αποτελεσματική στην επισκευή μικροβλαβών και δεν είναι καθ' υπερβολή. Σε δεδομένο χρόνο, ο σκελετός προσαρμόζεται σε αυξανόμενη φόρτιση, αυξάνοντας την οστική μάζα και την μορφολογία του για να ανταπεξέλθει στις ανάγκες της φόρτισης, μη επιτρέποντας μικροζημιές στο οστό να αθροιστούν και να προκαλέσουν κλινική εικόνα και κατάγματα.

Μικροβλάβη

Μικροβλάβες συμβαίνουν σε απάντηση επαναλαμβανόμενων υπομέγιστων φορτίσεων. Η εν λόγω μικροβλάβη μπορεί να προκαλέσει διατομή οστικών δοκίδων και καναλίσκων διακόπτοντας την επικοινωνία μεταξύ των οστεοκυττάρων (εικόνα 7) (54). Τα οστεοκύτταρα είναι τα πιο άφθονα κύτταρα στο οστό, και φαίνεται να είναι ιδιαίτερος σημαντικά στα οστά συμμετέχοντας στην αίσθηση και σήμανση μηχανισμών που εμπλέκονται στην προσαρμογή και διαφορετικά επίπεδα επισκευής των μηχανικών μικροβλαβών. Υπάρχει ένα εκτεταμένο δίκτυο από κυτταρικές διεργασίες εντοπισμένες στους σωληνίσκους, ιδανικά ευρισκόμενες για να μεταφέρουν σήματα από μηχανικές φορτίσεις. Η φόρτιση προκαλεί αλλαγές στην ροή του υγρού εντός μικροσωληνίσκων και οστικών δοκίδων(55). Όταν η επικοινωνία ανάμεσα στα οστεοκύτταρα διαταράσσεται λόγω μισοκατεστραμμένων σωληνίσκων, προκαλείται απόπτωση των οστεοκυττάρων η οποία προκαλεί σήμανση μορίων όπως το RANKL και άλλες κυτοκίνες προς μετάδοση στις οστικές επιφάνειες. Αυτά τα σήματα έχουν σαν αποτέλεσμα την ωρίμανση των οστεοκλαστών που στοχεύουν στην μικροβλάβη για να αφαιρεθεί και να επισκευασθεί από τους οστεοβλάστες(εικόνα 7). Αύξηση στις μη επισκευασμένες μικροβλάβες πέρα από το επίπεδο όπου επιτυχώς επιδιορθώνονται από στοχευμένη αναδιαμόρφωση οστού, οδηγεί σε απώλεια συνοχής και αντοχής του οστού. Μικρές ρωγμές μπορεί να συνενώνονται σχηματίζοντας μεγαλύτερες ρωγμές, οι οποίες αν μείνουν μη επισκευάσιμες μπορεί να οδηγήσουν σε κατάγματα. Οι μικροβλάβες αυξάνονται με την ηλικία αλλά αυτό συμβαίνει ταχύτερα στις γυναίκες(56), κάτι που τις κάνει πιο ευάλωτες στο κάταγμα.

Η στόχευση αυτής της διαδικασίας επιδιόρθωσης μικροβλαβών είναι μια διαδικασία που χρήζει περαιτέρω μελέτης στον μέλλον από την επιστημονική κοινότητα και κυρίως η βιολογική ρύθμιση στην οποία υπόκειται η στοχευμένη και η μη στοχευμένη οστική αναδιαμόρφωση καθώς και η ανάπτυξη κλινικών δεικτών που θα επιτρέπουν μια καλή εκτίμηση της κατάστασης του οστού συνολικά.



Εικόνα 7. Μικροβλάβες και η διακοπή της επικοινωνίας των οστεοκυττάρων μέσω των καναλίσκων. [Πηγή : Αναφορά 28]

Γενετική και Οστεοπόρωση

Υπάρχουν από κοινού επίκτητοι και μη επίκτητοι παράγοντες που παίζουν ένα ρόλο στην ανάπτυξη της οστεοπόρωσης και στην εμφάνιση κατάγματος λόγω ευθραυστότητας. Οι μη κληρονομικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τα χαρακτηριστικά του γενικού περιβάλλοντος όπως κάπνισμα, θρέψη, άλλες νόσοι, καθώς και τους παράγοντες που σχετίζονται πιο άμεσα με τις πτώσεις όπως η οπτική οξύτητα, νευρομυϊκή λειτουργία και μαλακά μόρια. Οι κληρονομικοί παράγοντες που σχετίζονται με την οστεοπόρωση είναι εκείνα τα γονίδια που καθορίζουν την οστική μάζα, το μέγεθος του οστού, την αρχιτεκτονική του, την μικροαρχιτεκτονική του και τις εγγενείς ιδιότητες του. Ένας μεγάλος αριθμός γονιδίων και πολυμορφισμών έχουν ταυτοποιηθεί ως πιθανοί ρυθμιστές για την οστική μάζα, συμπεριλαμβανομένου τον TGF - B1, μορφογενετικές πρωτεΐνες οστού BMP's , sclerostin (SOST), μεταγραφικοί παράγοντες όπως ο RunX2, cathepsin K, κολλαγόνο τύπου I , CLCN7 (chloride channel 7), vitamin D receptor (VDR) και ο υποδοχέας οιστρογόνου (ER-a).

Οι Liu και συν. (57) το 2003 έκαναν μια εμπειριστατωμένη ανασκόπηση των υποψήφιων γονιδίων για την οστεοπόρωση. Παρά τον μεγάλο αριθμό γονιδίων που σχετίζονται με την οστεοπόρωση, πολλά δεν έχουν αναπαραχθεί ούτε οι μηχανισμοί των εν λόγω γονιδίων διαλευκάνθηκαν. Οι πιο καλά μελετημένες είναι εκείνες που σχετίζονται με την οστική μάζα, ήδη όμως αναφέρθηκε γενετικοί παράγοντες που καθορίζουν την ποιότητα του οστού είναι εξίσου σημαντικοί με εκείνους που προσδιορίζουν οστική μάζα. Περίπου το 60-80% της μέγιστης οστικής μάζας επιτυγχάνεται στο τέλος της ανάπτυξης και η εξέλιξη του είναι γενετικά καθορισμένη (58). Η μέγιστη οστική μάζα είναι πολύ σημαντική γιατί καθορίζει το σύνολο της οστικής μάζας που θα έχει ένα άτομο μέχρι το τέλος της ζωής του.

Η γενετική προδιάθεση για οστεοπόρωση είναι το τελικό αποτέλεσμα πολλαπλών γονιδιακών πολυμορφισμών και αλληλεπιδράσεων ανάμεσα σε γονίδιο και περιβάλλον, συνεισφέροντας το καθένα σε ένα μικρό κομμάτι στην διακύμανση της οστικής πυκνότητας. Υπάρχουν ορισμένες περιπτώσεις όπου ένα απλό γονίδιο είναι υπεύθυνο για μια άμεση επίδραση στην οστική πυκνότητα, και τα περισσότερα από αυτά τα γονίδια έχουν σαν αποτέλεσμα κλινική εμφανή νόσο των οστών.

Παραδείγματα περιλαμβάνουν μεταλλάξεις του COL1, γονίδιο για το κολλαγόνο τύπου I, που είναι υπεύθυνο για την ατελή οστεογένεση(59). Το γονίδιο TCIRG1 που κωδικοποιεί μια υπομονάδα των οστεοκλαστών στην ειδική αντλία πρωτονίων είναι μεταλλαγμένο στην οστεοπέτρωση(60). Μεταλλάξεις του SOST γονιδίου, που κωδικοποιεί την sclerostin, είναι υπεύθυνες για σκληρυντικές οστικές δυσπλασίες όπως στην νόσο του Van Buchem και στην σκληροοστέωση(61). Παρά το γεγονός ότι αυτές οι συγκεκριμένες γονιδιακές μεταλλάξεις δεν συνδέονται κατ' ανάγκη με την τυπική μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση που παρατηρείται κλινικά, πολυμορφισμοί αυτών των γονιδίων είναι πολύ πιθανό να σχετίζονται με χαμηλή οστική μάζα υποδεικνύοντας πιθανούς στόχους για φαρμακευτική θεραπεία στο μέλλον(62). Η μετάλλαξη του G171 V του LRP-5 (low density lipoprotein 5) είναι μοναδική διότι δίνει μια αύξηση στην οστική μάζα χωρίς να προκαλεί δυσμορφικό φαινότυπο(63). Τα οστά έχουν κανονικό σχήμα και δεν υπάρχει επίπτωση σε τμήματα του νευρικού συστήματος όπως έχουμε δει σε άλλες νόσους με υψηλή οστική πυκνότητα. Το οστό λειτουργεί κανονικά, αλλά έχει υψηλότερη ευαισθησία για την προσαρμογή σε φόρτιση(64). Η ανακάλυψη αυτή στο ανθρώπινο είδος οδήγησε σε μελέτες αυτού του γονιδίου σε επίμυες και την εύρεση του μονοπατιού σήμανσης που είναι το wnt/B catenin(65). Η κύρια επίδραση της μετάλλαξης ήταν να προκαλέσει μια αυξημένη ευαισθησία στην μηχανική φόρτιση. Το οστό αυτό θα πρέπει να αναφερθεί ότι δεν είναι ορφανό από άλλες επιρροές. Ωθηκεκτομή και στέρση οιστρογόνων προκαλεί απώλεια οστικής μάζας(66). Επιπλέον, αχρηστία μέλους σε ποντίκια οδήγησε σε απώλεια οστικής μάζας παρόμοια με εκείνη της στέρσης οιστρογόνων(67).

Έλλειψη οιστρογόνων : Αποτελέσματα σε κυτταρικό επίπεδο

Η έλλειψη οιστρογόνων στην εμμηνόπαυση άρει το ανασταλτικό αποτέλεσμα στους οστεοκλάστες. Αυξημένοι αριθμοί οστεοκλαστών και αυξημένη διάρκεια ζωής αυτών οδηγεί το οστό σε περισσότερες εστίες οστικής αναδιαμόρφωσης(68). Υπάρχει κάποια αντιρρόπηση με αύξηση στην οστεοβλαστογένεση, αλλά τερματίζει πρόωρα με πρώιμη απόπτωση των οστεοβλαστών(69). Και τα δυο αυτά φαινόμενα έχουν σαν αποτέλεσμα λέπτυνση του δοκιδωτού οστού και διάτρηση αυτού. Παρόλα αυτά, ο μηχανισμός της ανασταλτικής δράσης στους οστεοκλάστες δεν είναι καλά κατανοητός. Η αυξημένη οστική αναδιαμόρφωση εντοπίζεται συνήθως στο δοκιδωτό και στο ενδοφλοιϊκό τμήμα του οστού, όπου εντοπίζεται τελικά και η οστική απώλεια. Η οστική αναδιαμόρφωση κάτω από το περίοστεο δεν αυξάνεται και υπάρχει διατήρηση του συνολικού εμβαδού διατομής τόσο των μακρών όσο και των επιμήκων οστών.

Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, η πιο ελκυστική υπόθεση για την δράση των οιστρογόνων είναι ότι προκαλεί τη βέλτιστη ευαισθησία του οστίτη ιστού στην μηχανική φόρτιση, κάτι που χάνεται με την διακοπή αυτών. Αυτή η απώλεια της ευαισθησίας στα αποτελέσματα της φόρτισης σε ένα μορφολογικό πρότυπο οστικής απώλειας μοιάζει με το πρότυπο της αχρηστίας μέλους.

Γήρανση και οξειδωτικό stress στην οστεοπόρωση

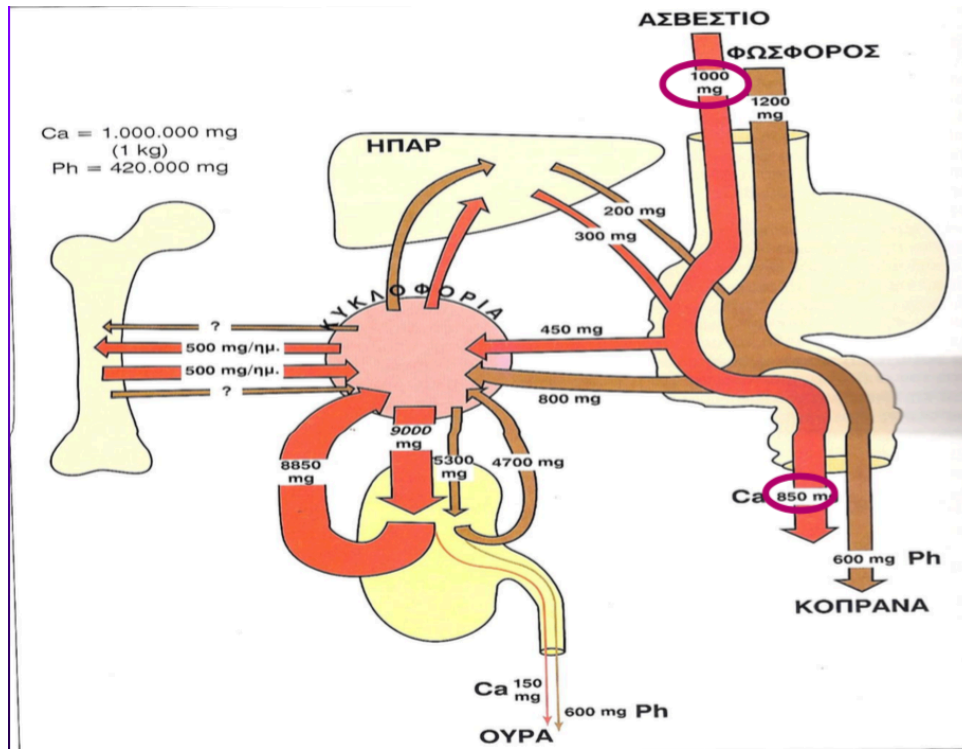
Ένα επιπρόσθετο αποτέλεσμα της απόσυρσης οιστρογόνων στην εμμηνόπαυση είναι η αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, που επίσης επηρεάζει τους οστεοβλάστες(70). Η ανεπάρκεια των οιστρογόνων προάγει την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων(71). Ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα μπορούν να παράγουν κυτταροκίνες που διεγείρουν την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και να αναστείλουν την λειτουργία των οστεοβλαστών. Οι δυο πιο κοινές κυτταροκίνες είναι οι IL-1 και οι TNF's. Δεν διεγείρουν μόνο την δραστηριότητα των οστεοκλαστών αλλά αναστέλλουν την απόπτωσή τους και επιμηκύνουν την διάρκεια ζωής τους. Άλλες κυτταροκίνες που ενεργοποιούν τους οστεοκλάστες είναι οι IL-6, IL-11, PGE2, και ο επιδερμοειδής παράγοντας ανάπτυξης. (72)

Η γήρανση είναι μια διαδικασία που είναι αποτέλεσμα της ενδοκυττάριας οξειδωτικής αντίδρασης (ROS) και αυτό δεν αποτελεί καινούργια ιδέα(73), αλλά έχει πρόσφατα προταθεί ότι συνεισφέρει στην οστεοπόρωση, ειδικά σε μεγάλη ηλικία(74). Οιστρογόνα και ανδρογόνα επίσης προστατεύουν από το οξειδωτικό stress, το οποίο έχει προστεθεί στην κατανόηση της επίδρασης της γήρανσης επί των οστών, καθώς και τα προστατευτικά αποτελέσματα των στεροειδών του φύλου σε αυτή τη διαδικασία(75).

Μεταβολισμός ασβεστίου και παθοφυσιολογία οστεοπόρωσης

Μεταβολισμός ασβεστίου

Το 99% του ασβεστίου στο ανθρώπινο σώμα βρίσκεται στα οστά και στα δόντια. Από τα τρόφιμα τα πιο πλούσια σε περιεκτικότητα ασβεστίου είναι τα τυριά παντός τύπου όπου αποδίδουν 450-850 mg/100 gr και το γάλα αποβουτυρωμένο σε σκόνη που αποδίδει 1278 mg/100 gr . Στην εικόνα 8 φαίνεται μια συνολική εικόνα της ομοιόστασης του ασβεστίου στον ανθρώπινο οργανισμό.



Εικόνα 8. Ομοίωση ασβεστίου στον ανθρώπινο οργανισμό [Πηγή : Η φυσιολογία του ανθρώπου Εκδόσεις Ζυγός]

Το ασβέστιο κυκλοφορεί στο σώμα μας ως δισθενές ιόν σε ποσοστό 47.5% το οποίο και εμφανίζει βιολογική δράση εν αντιθέσει και με αυτό που είναι συνδεδεμένο με λευκώματα (46,5%) που δεν εμφανίζει βιολογική δράση. Τέλος ένα ποσοστό γύρω στο 3% είναι ενωμένο με κιτρικό και άλλα οξέα. Το ιονισμένο ασβέστιο στον οργανισμό είναι 4.28-5.08 mg/dl, ενώ το ολικό ασβέστιο είναι (8.6-10.6 mg/dl). Η ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου είναι περίπου στα 1000 mgr. και απορροφάται κυρίως από το δωδεκαδάκτυλο και τη νήστιδα και λιγότερο από τον ειλεό. Σε περίπτωση συνδρόμου δυσαπορροφήσεως η μείωση του ασβεστίου γίνεται με τους εξής μηχανισμούς : α. μείωση προσροφητικής επιφάνειας βλεννογόνου λόγω φλεγμονής ή χειρουργείου β. Ανεπάρκεια βιταμίνης D κυρίως λόγω διατροφής που αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου και γ. λόγω σαπωνοποίησης δηλαδή την δημιουργία εστέρων ανάμεσα σε ασβέστιο και ελεύθερα λιπαρά οξέα.

Η ρύθμιση του ασβεστίου γίνεται μέσω 3 ορμονών, της παραθορμόνης, της καλσιτονίνης και της ενεργού βιταμίνης D. Διαταραχή αυτής της ρύθμισης έχει σαν αποτέλεσμα μείωση ασβεστίου στο πλάσμα κάτι που κινητοποιεί την διαδικασία οστικής αναδιαμόρφωσης προκειμένου να εξασφαλισθεί η απαιτούμενη συγκέντρωση ασβεστίου στο πλάσμα όπως αναφέρθηκε και παραπάνω. Η παραθορμόνη παράγεται στους παραθυροειδείς αδένες και αυξάνει την επαναρρόφηση ασβεστίου από τα νεφρά , προκαλεί οστική αναδιαμόρφωση με κύριο σκοπό οστική απορρόφηση, καθ' υπεροχή των οστεοκλαστών έναντι των οστεοβλαστών ενώ ελέγχει και την παραγωγή της βιταμίνης D από το νεφρό την οποία αυξάνει βοηθώντας έτσι στην αύξηση απορρόφησης ασβεστίου από το λεπτό έντερο.

Η καλσιτονίνη παράγεται από τον θυρεοειδή αδένα και το κύριο χαρακτηριστικό της είναι ότι δρα ανταγωνιστικά σε σχέση με την παραθορμόνη, έχει δηλαδή σαν στόχο να μειώσει το ασβέστιο στο αίμα, οπότε αυξάνει το ρυθμό απέκκρισης ασβεστίου στα νεφρά, ελαττώνει το ρυθμό οστικής απορρόφησης μέσω remodeling, ενώ πιθανόν να μειώνει και το ρυθμό απορρόφησης ασβεστίου στο έντερο.

Τέλος υπάρχουν διάφορες μορφές βιταμίνης D. Όμως οι δύο κύριες που γνωρίζουμε είναι η **βιταμίνη D2 ή εργοκαλσιφερόλη (ergocalciferol)** και η **βιταμίνη D3 ή χοληκαλσιφερόλη (cholecalciferol)**. Η βιταμίνη D2 βρίσκεται στο φυτικό βασίλειο κυρίως (ορισμένα μανιτάρια, ζύμες, κλπ.), ενώ η **βιταμίνη D₃ (χοληκαλσιφερόλη)** προσλαμβάνεται με την τροφή (ενισχυμένα με βιταμίνη D₃ γαλακτοκομικά προϊόντα και ιχθυέλαια) ή συντίθεται στο δέρμα από την 7-δihydroχοληστερόλη, που προέρχεται από τη χοληστερόλη, υπό την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας B.

Εντός του σώματος τα πρόδρομα αυτά μόρια D2 και D3 μετατρέπονται σε ενεργό μορφή διαμέσου ενζυμικών αντιδράσεων (25 υδροξυλίωση στο ήπαρ και 1α υδροξυλίωση στους νεφρούς). Πέρα από τη ρύθμιση του ασβεστίου, η βιταμίνη D έχει απευθείας επίδραση στο οστό προκαλώντας αύξηση οστεοποίησης οστεοειδούς δηλαδή εναπόθεση κρυσταλλικού υδροξυαπατίτη που αποτελείται από ασβέστιο και φώσφορο τα οποία προκύπτουν μέσω αυξημένης απορρόφησης ασβεστίου και φωσφόρου από το έντερο.

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να προσθέσουμε και την δράση της βιταμίνης K που είναι σημαντική για την γ-καρβοξυλίωση της οστεοκαλσίνης που βρίσκεται στους οστεοβλάστες και σε έλλειψη της οποίας προκαλείται ανεπάρκεια στην οστική συνοχή λόγω αδυναμίας προσκόλλησης της θεμέλιας ουσίας στους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη. Η βιταμίνη K είναι 2 τύπων , η K1 (Phylloquinone) που είναι ο κύριος τύπος που προέρχεται από την διατροφή μας και κυρίως τα φρέσκα λαχανικά και η K2 (menaquinone) που είναι ο κύριος τύπος που βρίσκεται στους ιστούς και επομένως και στο οστό και προέρχεται από τα βακτήρια στο λεπτό έντερο. Ένας αριθμός των τροφίμων που περιέχουν επίσης βιταμίνη K2, κυρίως φασόλια σόγιας που έχουν υποστεί ζύμωση και το τυρί.

Φάρμακα, αλκοόλ, κάπνισμα και οστεοπόρωση

Η ηπαρίνη προκαλεί απώλεια οστικής μάζας είτε μειώνοντας την αναδιαμόρφωση του οστού είτε αυξάνοντας την οστική απορρόφηση είτε και τα δύο(76). Η βαρφαρίνη αναστέλλει την βιταμινο-K- εξαρτώμενη καρβοξυλίωση της οστεοκαλσίνης με αποτέλεσμα να μην μπορεί να συνδεθεί το οργανικό με το ανόργανο κομμάτι στον οστίτη ιστό(77). Δεδομένα από μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν επίσης ότι η κυκλοσπορίνη μπορεί να επηρεάσει αναστρέψιμα την οστική πυκνότητα. Χορήγηση κυκλοσπορίνης σε επίμυες, προκάλεσε μια αύξηση στην οστική απορρόφηση και την απώλεια οστικής μάζας ή high turnover οστεοπόρωση(78). Τα προγεσταγόνα και πιο συγκεκριμένα η medroxyprogesterone acetate που δίνεται για αντισύλληψη, φαίνεται ότι σε δόσεις

υψηλότερες από τα 5 με 10 mgr/ ημέρα προκαλεί ελάττωση οστικής πυκνότητας μέσω αναστολής της έκκρισης γοναδοτροπίνης η οποία με τη σειρά της διεγείρει την ωοθηκική παραγωγή οιστραδιόλης(79). Η βιταμίνη Α και τα συνθετικά ρετινοειδή απαιτούνται για την φυσιολογική ανάπτυξη, αναπαραγωγή, κυτταρικό πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση. Εν τούτοις υπερβολικές ποσότητες φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο του κατάγματος ισχίου στις γυναίκες. Ο μηχανισμός με τον οποίο γίνεται αυτό έχει μελετηθεί σε πειραματόζωα, όπου η βιταμίνη Α ανέστειλε την δραστηριότητα των οστεοβλαστών, διέγειρε τον σχηματισμό οστεοκλαστών(80) και ανταγωνίσθηκε την ικανότητα της βιταμίνης D να διατηρήσει φυσιολογική συγκέντρωση ασβεστίου στο πλάσμα(81), οδηγώντας έτσι σε επιτάχυνση οστικής απορρόφησης και κατάγματα. Τα δεδομένα στις κλινικές μελέτες είναι πιο συγκεχυμένα αλλά τουλάχιστον 4 μελέτες βρήκαν συσχέτιση vitA και οστεοπορωτικού κατάγματος. (82). Τα διουρητικά αγκύλης αυξάνουν την απώλεια ασβεστίου λόγω αναστολής επαναρρόφησης του ασβεστίου στην αγκύλη του Henle(83). Τα θειαζιδικά διουρητικά σε αντίθεση με τα διουρητικά της αγκύλης μειώνουν την απέκκριση του ασβεστίου και μπορούν να αυξήσουν την οστική πυκνότητα.

Πολλά χημειοθεραπευτικά φάρμακα τα οποία σταματούν την σύνθεση των οιστρογόνων μέσω αναστολέων αρωματάσης επίσης έχουν κατηγορηθεί για την πρόκληση οστεοπόρωσης(84). Εν τούτοις απευθείας αρνητική δράση στο σκελετό έχει περιγραφεί για τα ακόλουθα φάρμακα:

-Μεθοτρεξάτη : Υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης (όπως αυτές που χρησιμοποιούνται στο οστεοσάρκωμα ή οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία) σχετίζονται με αύξηση οστικής απορρόφησης και αναστολή σχηματισμού οστίτη ιστού

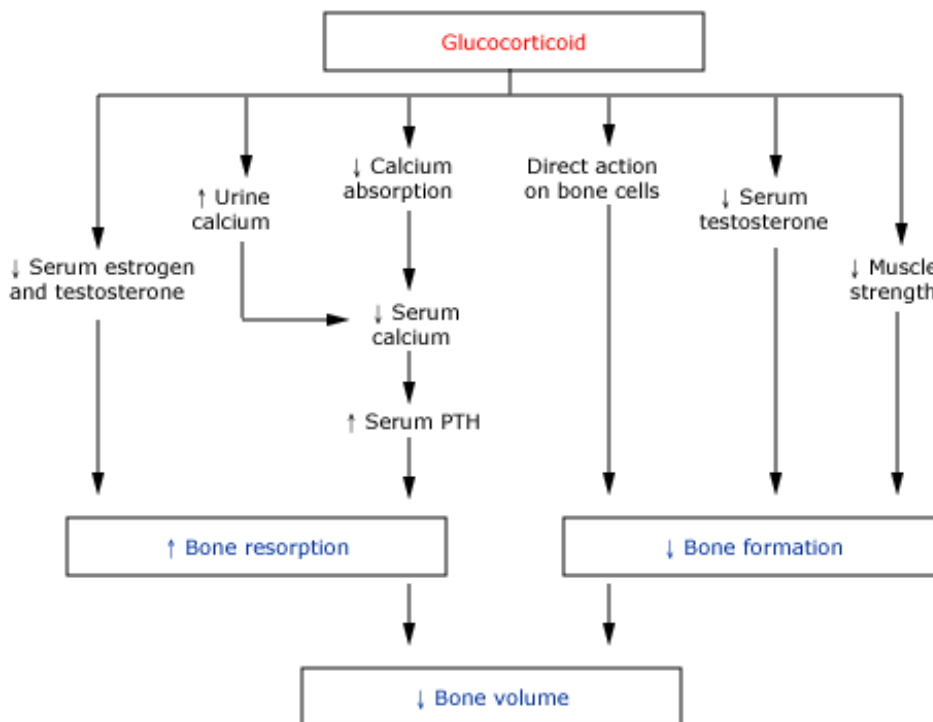
-Ιφωσφαμίδη : Μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα εγγύς σωληνάρια του νεφρού, προκαλώντας υπερασβεστιουρία, μεταβολική οξείδωση και σε ορισμένες περιπτώσεις υποφωσφαταιϊκή οστεομαλακία.

-Imatinib : Πρόκειται για ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για την θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, γαστρεντερικών στρωματικών όγκων και άλλων κακοήθειες που σχετίζονται με αλλαγές στον οστικό μεταβολισμό(85), (86). Σε δύο μελέτες βρέθηκαν αλλαγές στον οστικό μεταβολισμό που σχετίστηκαν με χαμηλό ασβέστιο ορού, δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό και υποφωσφαταιμία (85, 86). Ο μηχανισμός και οι κλινικές επιπτώσεις μένουν να διευκρινισθούν.

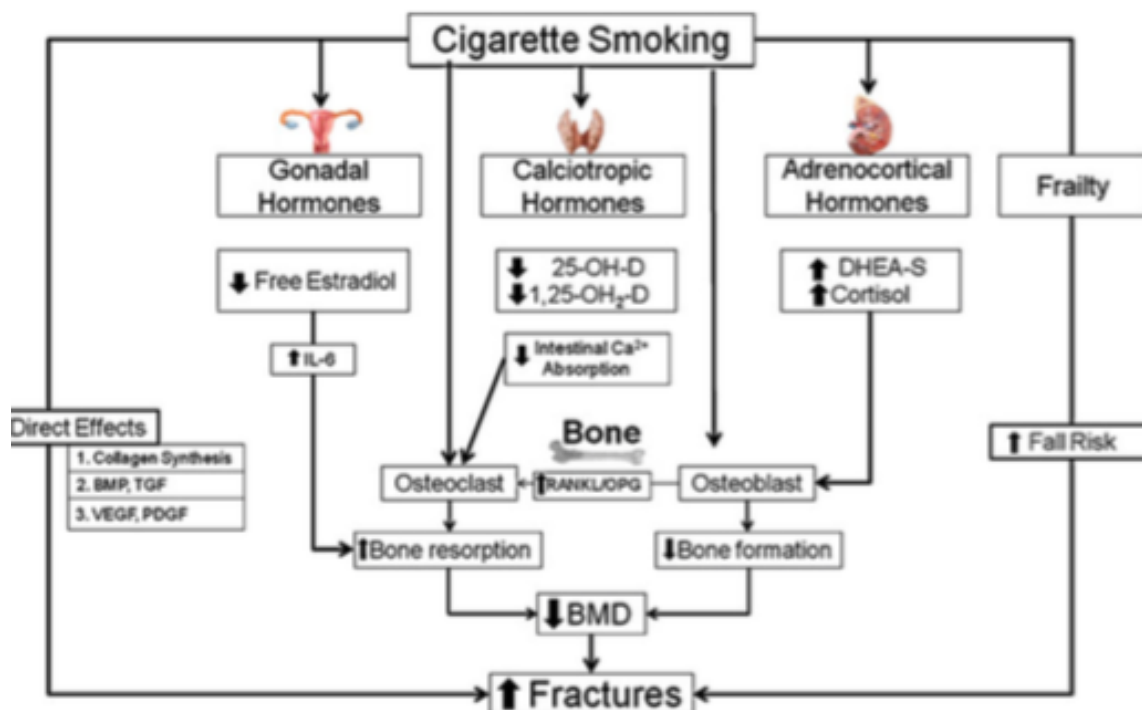
Αντιεπιληπτικά φάρμακα: Πολλά αντιεπιληπτικά φάρμακα (φαινοβαρβιτάλη, φενυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη) αυξάνουν την ενεργοποίηση του P450 το οποίο αυξάνει τον καταβολισμό της βιταμίνης D σε ανενεργούς μεταβολίτες, με αποτέλεσμα μείωση της απορρόφησης ασβεστίου. Σε κλινήρεις ασθενείς μακρά χορήγηση αντιεπιληπτικών σχετίζεται με χαμηλή οστική πυκνότητα και αύξηση συχνότητας καταγμάτων.

Αναστολείς αντλίας πρωτονίων: Το αδιάλυτο ασβέστιο, όπως π.χ. το calcium carbonate απαιτεί όξινο περιβάλλον για την μέγιστη απορρόφηση. Σαν αποτέλεσμα φάρμακα που μειώνουν την γαστρική οξύτητα (αναστολείς αντλίας πρωτονίων και H₂ αναστολείς) μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση ασβεστίου. Επειδή η απορρόφηση ασβεστίου μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας, μια περαιτέρω μείωση στην απορρόφηση του ασβεστίου επιπρόσθετα με τα εν λόγω φάρμακα έχει αρνητική επίπτωση στον ανθρώπινο σκελετό και ιδιαίτερα σε υπερήλικες. Κάποιες μελέτες(87) αλλά όχι όλες (88) με την ομεπραζόλη έδειξαν ότι η κλασματική απορρόφηση του ασβεστίου μειώθηκε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η απορρόφηση του ασβεστίου από την διατροφή (γάλα και τυρί) δεν μειώθηκε σε υγιείς μάρτυρες που θεραπεύτηκαν με ομεπραζόλη (89, 90) καταδεικνύοντας ότι ένα γεύμα επάγει σαφές αποτέλεσμα γαστρικής έκκρισης για την απορρόφηση ασβεστίου παρά την λήψη ΑΑΠ (αναστολείς αντλίας πρωτονίων). Το πιο σημαντικό κλινικό ερώτημα ήταν αν οι ΑΑΠ αυξάνουν τον κίνδυνο του κατάγματος. Στην μεγαλύτερη προοπτική μελέτη (WHI μελέτη) δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση ανάμεσα σε ΑΑΠ και κάταγμα ισχίου (HR 1.00 95%CI 0.71-1.40) (91). Εντούτοις οι ΑΑΠ σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος σε σπονδυλική στήλη, καρπό και συνολικά. Σε ανάλυση υποομάδας που ελάμβανε ΑΑΠ και αλενδρονάτη βρέθηκε ότι η εν λόγω ομάδα έχανε την προστασία της για το κάταγμα ισχίου (μείωση κινδύνου κατάγματος ισχίου με αλενδρονάτη 39% έναντι 19% με χορήγηση ΑΑΠ και αλενδρονάτης).

Τα γλυκοκορτικοειδή επηρεάζουν την ομοίωση του ασβεστίου με διάφορους μηχανισμούς που συνοψίζονται σχηματικά στην εικόνα 9 (92). Τέλος το αλκοόλ έχει βρεθεί ότι μειώνει το πάχος της φλοιϊκής μοίρας του οστού σε κατάχρηση αυτού ενώ μια μετα ανάλυση επιβεβαίωσε μη γραμμική συσχέτιση κατανάλωσης αλκοόλ και οστεοπορωτικού κατάγματος αλλά και μια γραμμική συσχέτιση με ελάττωση οστικής πυκνότητας(93). Όσον αφορά το κάπνισμα ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο εμπλέκεται στην οστεοπόρωση φαίνεται στην εικόνα 10. (94)



Εικόνα 9. Σχηματική αναπαράσταση μηχανισμού οστικής απώλειας από γλυκοκορτικοειδή. [Πηγή: Αναφορά 92]



Εικόνα 10 . Οστεοπόρωση επαγόμενη από το κάπνισμα και μηχανισμοί αυτής [Πηγή : Αναφορά 94]

Παράγοντες κινδύνου για την κλινική εκτίμηση κατάγματος

Το κάταγμα είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων και αυτή η πολυπαραγοντικότητα θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στην εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος για έναν ασθενή. Διάφοροι σημαντικοί κλινικοί παράγοντες κινδύνου έχουν αναγνωρισθεί μέσα από επιδημιολογικές μελέτες (πίνακας 2). (95-97)
Επιπρόσθετα διάφορες διαταραχές και φάρμακα μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη οστική απώλεια και είναι σημαντικές δευτεροπαθείς αιτίες οστεοπόρωσης. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει ένα ενδελεχές ιατρικό ιστορικό, φυσική εξέταση και μια σειρά εργαστηριακών εξετάσεων (πίνακας 3) .

Πίνακας 2. Κλινικοί παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση και κατάγματα

Κλινικοί παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση και κατάγματα
➤ Ηλικία*
➤ Φύλο*
➤ Εθνικότητα
➤ Οστική πυκνότητα μηριαίου οστού*
➤ Βάρος σώματος*
➤ Ιστορικό κατάγματος αυχένος μηριαίου από γονείς*
➤ Ιστορικό καπνίσματος*
➤ Θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή* ❖
➤ Κατανάλωση αλκοόλ(3 ή περισσότερες μονάδες την ημέρα)*
➤ Ρευματοειδής αρθρίτιδα *
➤ Ιστορικό πτώσεων
➤ Δευτεροπαθής οστεοπόρωση (π.χ. υπερθυρεοειδισμός, υπογοναδισμός, πρόωρη εμμηνόπαυση, δυσασπορρόφηση, χρόνια ηπατική νόσος, ΙΦΝΕ)*
➤ Φαρμακευτική αγωγή: (π.χ. ανοσοκατασταλτικά, αντιεπιληπτικά, ηπαρίνη, χημειοθεραπεία)
Με * οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου που περιλαμβάνονται στον FRAX αλγόριθμο ❖Παρελθούσα ή παρούσα έκθεση σε ισοδύναμο δόσης πρεδνιζολόνης 5 mgr.ή περισσότερο για πάνω από 3 μήνες.

Πίνακας 3. Εργαστηριακός έλεγχος για δευτερογενείς αιτίες οστεοπόρωσης

Εργαστηριακός έλεγχος για δευτερογενείς αιτίες οστεοπόρωσης
Αρχικές εργαστηριακές εξετάσεις
Νεφρικό profile (ουρία, κρεατινίνη)
Ασβέστιο, Φώσφορος, Μαγνήσιο
Ηπατικός έλεγχος
Γενική αίματος
Βιταμίνη D
TSH

PTH
Επιπρόσθετες εργαστηριακές εξετάσεις αν απαιτούνται
Ορμόνες φύλου (τεστοστερόνη, οιστραδιόλης, LH, FSH)
Έλεγχος για κοιλιοκάκη
Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού /ούρων
RDW
24 ωρη μέτρηση ασβεστίου/κρεατινίνης ούρων
Δείκτες οστικής επαναρρόφησης
24ωρη μέτρηση ελεύθερης κορτιζόλης ούρων
Προλακτίνη
Μελέτη μεταβολισμού σιδήρου (φερριτίνη, διαλυτός υποδοχέας τρανσφερίνης,)
Τρυπτάση ορού και επίπεδα ισταμίνης
Ομοκυστεΐνη
Ρευματοειδής παράγοντας
Βιοψία δέρματος για νόσους συνδετικού ιστού

Για να βοηθήσει τους κλινικούς στην καθημερινή τους εκτίμηση για την οστεοπόρωση, ο ΠΟΥ εισήγαγε έναν αλγόριθμο εκτίμησης οστικού κατάγματος για κάθε χώρα (FRAX) βασιζόμενος σε δεδομένα από μεγάλες διεθνείς μελέτες κοορτής στις οποίες κλινικοί παράγοντες κινδύνου, οστική πυκνότητα και κατάγματα έχουν εκτιμηθεί. Ο αλγόριθμος συνδυάζει την οστική πυκνότητα και τους κλινικούς παράγοντες κινδύνου για να δώσει μια 10ετή πιθανότητα κατάγματος ισχίου ή μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος (συνδυασμός ισχίου, σπονδυλικής στήλης, βραχίονα ή καρπού), επιτρέποντας έτσι την αναγνώριση αυτών των ασθενών που έχουν μεγάλη πιθανότητα οστικού κατάγματος(96), λαμβάνοντας υπόψιν του τους εξής παράγοντες: Ηλικία, φύλο, βάρος, ύψος, ιστορικό κατάγματος, ιστορικό κατάγματος ισχίου σε γονέα, κάπνισμα, χρήση κορτικοειδών (πάνω από 5 mgp πρεδνιζολόνης ή βιοϊσοδύναμο αυτής για πάνω από 3 μήνες), ρευματοειδή αρθρίτιδα, δευτεροπαθής οστεοπόρωση, λήψη αλκοόλ (3 ή περισσότερες μονάδες αλκοόλ ημερησίως), μέτρηση οστικής πυκνότητας αυχένα μηριαίου οστού (εικόνα 11) . Ο υπολογισμός του αλγορίθμου FRAX είναι διαθέσιμος και στο διαδίκτυο στην σελίδα <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=gr>. Η παρούσα εκτίμηση κινδύνου αναγνωρίζεται ως η προτιμητέα μέθοδος για να ληφθεί μια απόφαση θεραπευτική έναντι του t score. Ο αλγόριθμος FRAX είναι ιδιαίτερα χρήσιμος στο να αναγνωρίζει ασθενείς με οστεοπενία που βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για οστικό κάταγμα.

FRAX[®] Εργαλείο αξιολόγησης του κινδύνου κατάγματος του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας

Αρχική Εργαλείο υπολογισμού Διαγράμματα Συχνές ερωτήσεις Βιβλιογραφικές Αναφορές Ελληνικά

Εργαλείο υπολογισμού

Παρακαλείστε να απαντήσετε στις παρακάτω ερωτήσεις για τον υπολογισμό της δεκαετούς πιθανότητας κατάγματος βάσει της οστικής πυκνότητας.

Χώρα: **Ην. Βασίλειο** Όνομα/Κωδικός: Σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου

Ερωτηματολόγιο:

- Ηλικία (μεταξύ 40 και 90 ετών) ή την ημερομηνία γέννησης
 Ηλικία: Ημερομηνία γέννησης: E: M: H:
- Φύλο Άνδρας Γυναίκα
- Βάρος (κιλά)
- Ύψος (εκατοστά)
- Προηγούμενο κάταγμα Όχι Ναι
- Ιστορικό κατάγματος ισχίου σε γονέα Όχι Ναι
- Κάπνισμα Όχι Ναι
- Γλυκοκορτικοειδή Όχι Ναι
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα Όχι Ναι
- Δευτεροπαθής οστεοπόρωση Όχι Ναι
- 3 ή περισσότερες μονάδες αλκοόλ ημερησίως Όχι Ναι
- BMD αυχένα μηριαίου (g/cm²)
 επιλέξτε BMD:

Μετατροπή του βάρους
 Λίβρες → κιλά

Μετατροπή του ύψους
 Ίντσες → εκατοστά

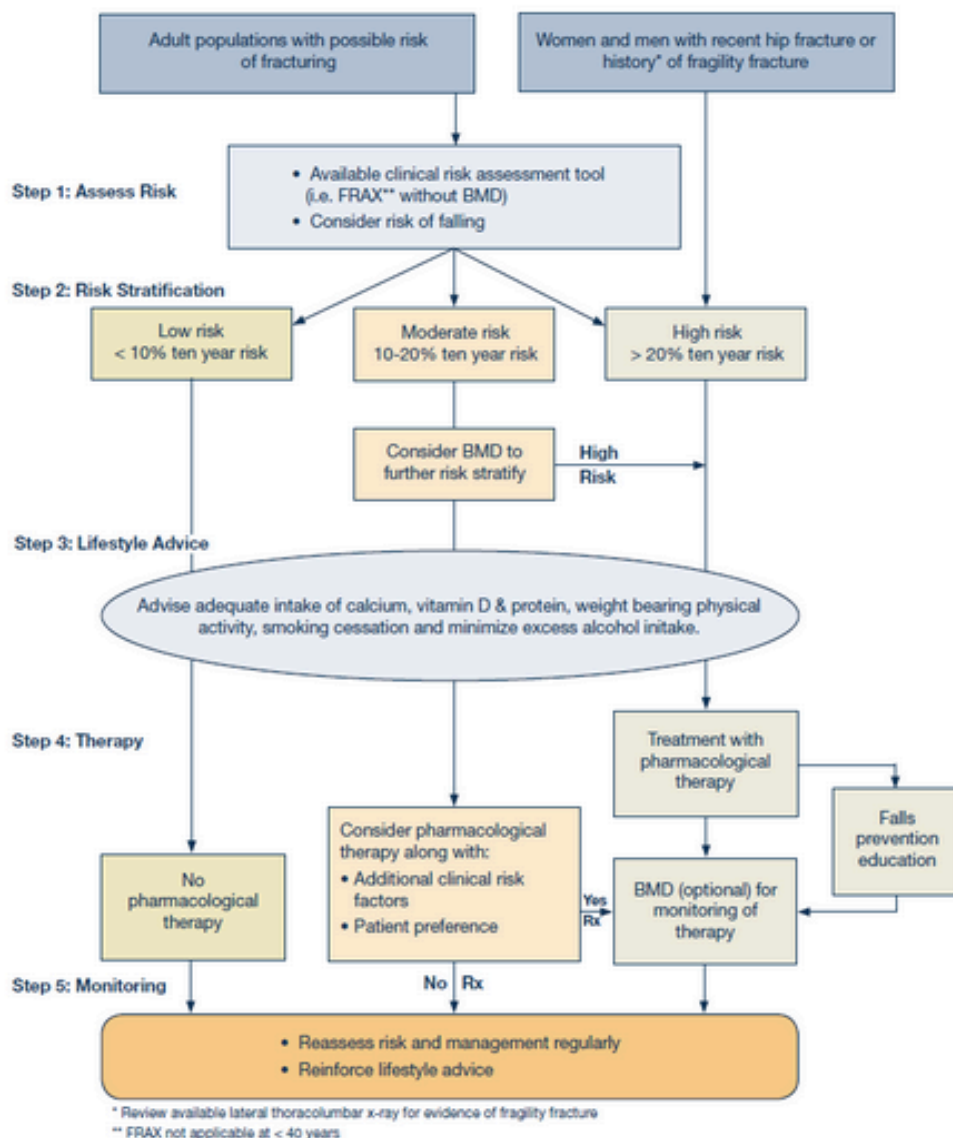
04047628
 Άτομα με κίνδυνο κατάγματος που αξιολογήθηκαν από την 1η Απρ. 2012

Εικόνα 11. Υπολογισμός 10ετούς πιθανότητας μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος βάσει του αλγορίθμου FRAX που είναι διαθέσιμος διαδικτυακά. (Πηγή:<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=gr>)

Παρά τη μεγάλη χρησιμότητα του FRAX αλγορίθμου θα πρέπει να αναφερθεί και το γεγονός ότι υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί. Πρώτον, έχει σχεδιασθεί για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες μεγαλύτερους από 40 ετών οι οποίοι νωρίτερα δεν έπαιρναν αντι-οστεοπορωτική αγωγή. Δεύτερον, δεν λαμβάνει υπόψιν τις δόσεις για διάφορες παραμέτρους όπως για παράδειγμα τη χρήση γλυκοκορτικοειδών. Τρίτον, πτώσεις ή αυξημένη τάση για πτώσεις δεν συμπεριλαμβάνονται στον αλγόριθμο. Τέταρτον, η οστική πυκνότητα στον αυχένα του ισχίου δεν χρησιμοποιείται για να υπολογίζουμε κίνδυνο κατάγματος. Συνεπώς, ο υπολογιζόμενος κίνδυνος κατάγματος μπορεί να μην είναι ακριβής σε ασθενείς που έχουν μειωμένη οστική πυκνότητα στην σπονδυλική στήλη. Επιπρόσθετα, τα δεδομένα βασίζονται πάνω στις επιδημιολογικές μελέτες της εκάστοτε χώρας και πρέπει να χρησιμοποιηθούν προσεκτικά σε χώρες όπου δεν υπάρχουν αντίστοιχα δεδομένα.

Ο αλγόριθμος θεραπείας για την οστεοπόρωση φαίνεται στην εικόνα 12.

Algorithm 1: Recommendations for evaluation and management of osteoporotic and fragility fracture risk



Εικόνα 12. Προτεινόμενος αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης και οστεοπορωτικών καταγμάτων με βάση τις οδηγίες της NOGG και της International Osteoporosis Group.

[Πηγή: NOGG: National Osteoporosis Guideline Group]

Οστεοπόρωση στις ΙΦΝΕ - επιδημιολογικά δεδομένα, παθογένεια και παράγοντες κινδύνου

Η οστεοπόρωση στις ΙΦΝΕ θεωρείται ως μια από τις πιο σημαντικές εξωεντερικές εκδηλώσεις (ΕΞΕΕ) (98). Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο απώλειας οστικής μάζας από τον γενικό πληθυσμό. Cross-sectional μελέτες ανέφεραν μια υψηλή συχνότητα χαμηλής οστικής πυκνότητας σε ΙΦΝΕ ασθενείς η οποία ποικίλλει σημαντικά από μελέτη σε μελέτη και εξαρτάται από τον υπό μελέτη πληθυσμό, την εντόπιση και τον σχεδιασμό της

μελέτης, και κυμαίνεται από 22%-77% για την οστεοπενία και από 17-41% για την οστεοπόρωση αντίστοιχα. (99).

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω η διπλής ενέργειας ακτίνων Χ απορροφησιομετρίας (DEXA) είναι η εξέταση εκλογής για την μέτρηση οστικής μάζας και γίνεται με βάση τα κριτήρια του ΠΟΥ. Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες είναι σημαντικό να τονισθεί ότι προέρχονται με βάση μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες καυκάσιας φυλής. Συνεπώς, μεγάλη προσοχή πρέπει να υπάρχει όταν χρησιμοποιούνται τα παρόντα δεδομένα σε άλλους ειδικούς πληθυσμούς (19, 100). Οι τρέχουσες κατευθυντήριες συνιστούν έλεγχο με DEXA σε ασθενείς με ΙΦΝΕ με έναν ή παραπάνω από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: Ιστορικό καταγμάτων σπονδυλικής στήλης, μετεμμηνοπαυσιακό status, άρρενες ηλικίας >50 χρονών, χρόνια θεραπεία με κορτικοειδή ή υπογοναδισμό. (19, 100, 101). Η μέγιστη επιπλοκή οστικής απώλειας και οστεοπόρωσης είναι ο αυξημένος κίνδυνος κατάγματος, ειδικά σε μη τραυματικής φύσης κατάγματα (102, 103).

Οι Bernstein και συν. (104) έδειξαν ότι η συχνότητα του κατάγματος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι 40% μεγαλύτερη από ότι στον γενικό πληθυσμό, συμπέρασμα που επιβεβαιώθηκε και από άλλες μελέτες (105-107). Εάν υπάρχουν διαφορές ανάμεσα σε ασθενείς με ΕΚ και νόσο του Crohn και οστική πυκνότητα δεν είναι γνωστό. Μια cross sectional μελέτη του Jahnsen και συν. (108) βρήκε ότι ασθενείς με νόσο του Crohn εμφάνισε σημαντικά μειωμένη οστική πυκνότητα σε σχέση με ασθενείς με ΕΚ και υγιείς μάρτυρες. Μια μελέτη κοορτής από 3141 ασθενείς με ΙΦΝΕ στην Ταϊβάν έδειξε επίσης υψηλό κίνδυνο οστεοπόρωσης σε ασθενείς με νόσο του Crohn σε σχέση με ασθενείς με ΕΚ (109). Εν τούτοις αυτά τα αποτελέσματα δεν είναι συμβατά με άλλες μελέτες.

Φύλο

Αν το φύλο αλληλοεπιδρά με την οστική πυκνότητα δεν είναι γνωστό. Οι Ardizzone και συν. (110) έδειξαν ότι η οστική πυκνότητα στην σπονδυλική στήλη και στο μηριαίο οστό σε Z και T scores ήταν σημαντικά μειωμένη στους άνδρες από ότι στις γυναίκες με ΕΚ, αλλά αυτή η διαφορά δεν διαπιστώθηκε και σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Μια άλλη cross sectional μελέτη με 113 ασθενείς με νόσο του Crohn βρήκε ότι οι γυναίκες ασθενείς εμφάνισαν μια σημαντική μείωση της οστικής πυκνότητας στην διατροχαντήριο περιοχή, αλλά η οστική πυκνότητα δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από ότι στους άρρενες ασθενείς και στους ΥΜ (111).

Φλεγμονή

Υπάρχουν μελέτες στην βιβλιογραφία σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΙΦΝΕ ότι εμφανίζουν μια ελάττωση στην οστική πυκνότητα, ακόμη και χωρίς την χρήση φαρμακευτικής αγωγής, όπως τα κορτικοειδή (112, 113). Σοβαρές χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις συνδέονται με την οστεοπόρωση και τον αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Η φλεγμονή χαρακτηρίζεται από την παραγωγή κυτοκινών, η οποία σχετίζεται με αυξημένη οστική απορρόφηση και μειωμένη οστική επαναρρόφηση. Το κύριο σύστημα που εμπλέκεται στην ανάπτυξη της οστεοπόρωσης στις ΙΦΝΕ και άλλες φλεγμονώδεις νόσους είναι κυρίως το σύστημα RANK/RANKL/osteoprotogerin. (114).

Ο ενεργοποιητής υποδοχέας του πυρηνικού παράγοντα B (RANK) είναι μια διατρανσμεμβρανική πρωτεΐνη που εκφράζεται στην επιφάνεια των κυττάρων αιμοποιητικής προέλευσης και ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων TNF. Το RANK είναι ο πρωτογενής υποδοχέας κυτοκίνης στην ανάπτυξη οστεοκλαστογένεσης (115-117). Ο σύνδεσμος για τον υποδοχέα RANK (RANKL) εκφράζεται στην επιφάνεια των οστεοβλαστών μεσεγχυματικών και άλλων κυττάρων όπως είναι τα T και B λεμφοκύτταρα. Η σύνδεση του RANKL στο RANK επιτείνει τον πολλαπλασιασμό των προγόνων των οστεοκλαστών. Το RANKL επίσης επιτείνει την απορροφητική ικανότητα των οστεοκλαστών και επιμηκύνει την επιβίωσή τους καταστέλλοντας την απόπτωση (115-117).

Οι οστεοβλάστες παράγουν osteoprotegerin (OPG) για να διατηρήσουν τον έλεγχο και την ισορροπία. Το OPG είναι ένας υποδοχέας δόλωμα που συνδέεται φυσικά με το RANKL σύμπλοκο και αναστέλλει την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και προστατεύει ενάντια στην οστική απώλεια(115-117). Χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις έχουν σαν κύριο χαρακτηριστικό την παραγωγή κυτταροκινών από T-κύτταρα επηρεάζοντας έτσι οστεοβλάστες και οστεοκλάστες. Τα ενεργοποιημένα T κύτταρα παράγουν RANKL και την διαλυτή τους μορφή που απευθείας προκαλεί οστική απώλεια μέσω της ενεργοποίησης των οστεοκλαστών από το RANK(118).

Αρκετές προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες εμπλέκονται στην ενεργοποίηση των οστεοκλαστών με κυριότερες την IL-1, TNF α , IL-6, IL-11, IL-15, IL-17 (119). Η IL-6 φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της φλεγμονώδους αρχής οστεοπόρωση και επίσης μπορεί να εμπλέκεται και σε μονοπάτια που οδηγούν στην οστεοπόρωση αλλά δεν σχετίζονται με την φλεγμονή (120).

Οι Turk και συν. (121) έδειξαν ότι σε ασθενείς με νεο-διαγνωσθείσα και μη θεραπευόμενη νόσο του Crohn, τα επίπεδα προ φλεγμονωδών κυτοκινών που ήταν αυξημένα ήταν η IL-6, IL-1, TNF α καθώς και αυξημένη ελεύθερη RANKL και OPG δραστηριότητα. Οι ίδιοι συγγραφείς παρατήρησαν μια θετική συσχέτιση ανάμεσα στο TNF α και το συμπλοκή RANK.

Η ενεργότητα της νόσου εμπλέκεται στον οστικό μεταβολισμό. Κάποιοι μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς με νόσο σε ύφεση, παρουσίασαν μια αύξηση στην οστική πυκνότητα. Οι Reffitt και συν. (122) ανέλυσαν 137 ασθενείς με ΙΦΝΕ και έδειξαν ότι ασθενείς με μακρότερης διάρκειας ύφεση εμφάνιζαν υψηλότερη οστική πυκνότητα.

Κάπνισμα

Το κάπνισμα έχει αναγνωρισθεί ως παράγοντας κινδύνου για οστική απώλεια και κατάγματα για πολλά χρόνια. Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγηθούν οι διαφορές στην οστική πυκνότητα μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών. Εντούτοις, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με υποκείμενη οστεοπόρωση δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί (94, 123). Μερικές μελέτες έδειξαν ότι η ποσότητα και η διάρκεια του καπνίσματος σε πακέτα /έτος , μπορεί να διαμορφώσουν την επίδραση του καπνίσματος στο οστό (94, 124). Το κάπνισμα φαίνεται να σχετίζεται με την έλλειψη βιταμίνης D, και μια πιθανή εξήγηση είναι ότι το κάπνισμα επηρεάζει τον ηπατικό μεταβολισμό της βιταμίνης D επηρεάζοντας την 25 υδροξυλάση του ήπατος, η οποία μειώνει την 25-ύδροξυβιταμίνη D (94, 123). Υπάρχει επίσης ένδειξη ότι το κάπνισμα επηρεάζει και την γαστρεντερική

απορρόφηση του ασβεστίου. Οι καπνιστές ακολουθούν έναν μη υγιεινό τρόπο ζωής που περιλαμβάνει χαμηλό ασβέστιο/πρόσληψη βιταμίνης D, έλλειψη άσκησης και κατανάλωση αλκοόλ, που μπορεί να επηρεάζει την οστική μάζα. (94, 123)

Μερικές μελέτες έδειξαν επίσης ότι η νικοτίνη μπορεί να επηρεάσει την παραγωγή οιστραδιόλης καθώς και τον μεταβολισμό της. Μερικές από τις πιθανές εξηγήσεις είναι ότι η νικοτίνη μειώνει την παραγωγή οιστρογόνων, και το κάπνισμα ενισχύει τον ηπατικό μεταβολισμό της οιστραδιόλης. Οι καπνιστές φαίνεται να έχουν υψηλότερα επίπεδα ορού σε σφαιρίνες που δεσμεύουν τις φυλετικές ορμόνες, γεγονός που μειώνει τα επίπεδα ελεύθερης οιστραδιόλης στο αίμα (94, 123).

Ακόμη λιγότερες μελέτες έχουν ερευνήσει την σχέση ανάμεσα σε κάπνισμα και το σύμπλοκο RANK-RANKL-OPG. Κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι οι καπνιστές εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα OPG χωρίς να έχουν διαφορά στα επίπεδα του RANKL (124). Μια cross-sectional μελέτη με 126 ασθενείς με ΕΚ και 39 ασθενείς με νόσο του Crohn από το Ιράν έδειξε ότι τα T score στον αυχένα του μηριαίου οστού είχαν συσχετισθεί με την ηλικία, το BMI, το κάπνισμα και την χρήση κορτικοειδών. Εντούτοις, η συσχέτιση ανάμεσα στο κάπνισμα και στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης δεν παρατηρήθηκε σε αυτήν την μελέτη (125). Οι Silvennoinen και συν. (126) εκτίμησαν το αποτέλεσμα του καπνίσματος στην οστική πυκνότητα σε 152 ασθενείς με ΙΦΝΕ (67ΕΚ, 78NC, 7 αδιευκρίνιστη κολίτιδα) και 73 μάρτυρες και βρέθηκε ότι οι γυναίκες με ΙΦΝΕ που εκείνη την περίοδο κάπνιζαν ή με ιστορικό καπνίσματος έδειξαν χαμηλότερα z scores για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και την αυχενική μοίρα του μηριαίου οστού σε σύγκριση με αυτούς που δεν κάπνιζαν.

Το κάπνισμα σχετίζεται επίσης με εξάρσεις και ενεργότητα της νόσου (κυρίως στην νόσο του Crohn) με αποτέλεσμα την ανάγκη στεροειδών που από μόνα τους εμπλέκονται στον οστικό μεταβολισμό. Η διακοπή καπνίσματος σχετίζεται με περισσότερες εξάρσεις σε ασθενείς με ΕΚ. Εν τούτοις, η διακοπή καπνίσματος θα έπρεπε να αποτελεί σύσταση για όλους τους ασθενείς με ΙΦΝΕ διότι μειώνει άλλες επιπλοκές όπως καρδιαγγειακή νόσο, καρκίνο πνευμόνων και μεταβολές στον οστικό μεταβολισμό (127). Οι Cosnes και συν. στην μελέτη τους επεσήμαναν και την σημασία της φυσικής δραστηριότητας πέρα από το κάπνισμα που βελτιώνει την ποιότητα ζωής, συνεισφέρει στην αύξηση μυϊκής μάζας και προλαμβάνει την οστεοπόρωση (127).

Φυλετικές ορμόνες και οστεοπόρωση στις ΙΦΝΕ

Από τις πιο σημαντικές μελέτες για τις προ εμμηνου ρύσεως γυναίκες ήταν η μελέτη του Bernstein και συν. ο οποίος έδειξε ότι οι γυναίκες με ΙΦΝΕ πριν την ηλικία των 20ετών και νυν προεμμηνοπαυσιακές και δη κάτω των 45χρονών έχουν φυσιολογική οστική πυκνότητα και επιπολασμό οστεοπόρωσης πολύ χαμηλό (4%) (128). Μια άλλη μελέτη (129) έδειξε ότι το 37% των οστεοπορωτικών ανδρών είχαν υπογοναδισμό. Παρόλο που στον γενικό πληθυσμό η οστεοπόρωση είναι πιο κοινή στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, γυναίκες και άνδρες είχαν τον ίδιο κίνδυνο για οστεοπόρωση και κάταγμα(130), (131). Τέλος χαμηλή οστική πυκνότητα βρέθηκε

να είναι πιο συχνή σε ασθενείς με NC παρά με EK τόσο σε γυναίκες όσο και σε άνδρες (130).

Χρήση κορτικοειδών -βουτεσονίδης

Τα γλυκοκορτικοειδή (ΓΚ) συνήθως χρησιμοποιούνται στην θεραπεία φλεγμονωδών παθήσεων όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ΣΛΕ, βρογχικό άσθμα και ΙΦΝΕ. Η έκθεση ασθενών με ΙΦΝΕ είναι κοινή σε γλυκοκορτικοειδή και πάνω από το 50% των ασθενών έχουν εκτεθεί σε συστηματικά γλυκοκορτικοειδή μέσα σε 5 χρόνια από τη διάγνωση και 20% από αυτούς έχουν χρησιμοποιήσει τουλάχιστον 3 γρ. πρεδνιζόνης σε διάστημα ενός χρόνου(132) .

Πολλές μελέτες αναγνώρισαν την συστηματική χρήση ΓΚ σαν ένα παράγοντα κινδύνου για την οστεοπόρωση και απώλεια οστικής μάζας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (128, 132). Οι Abraham και συν. (133) μελέτησαν 166 ασθενείς με ΙΦΝΕ και έδειξαν ότι ο κίνδυνος της οστεοπόρωσης ήταν διπλάσιος σε ασθενείς που είχαν χρησιμοποιήσει ΓΚ (OR 2.4 (1.5-3.4), P=0.001).

Περίπου 50% ασθενών που ελάμβαναν χρόνια αγωγή με ΓΚ θα εμφάνιζαν οστεοπενία και κατάγματα και 17% από αυτούς τους ασθενείς θα εμφάνιζαν κατάγματα μέσα στον πρώτο χρόνο της θεραπείας με ΓΚ (134). Μερικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καταγμάτων μετά από έκθεση σε στεροειδή απομονώθηκαν και είναι : ηλικία μεγαλύτερη από 65 χρονών, αθροιστική δόση στεροειδών (υψηλή δόση ΓΚ και διάρκεια θεραπείας πάνω από 3 μήνες), θετικό οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης, χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, φύλο θήλυ, χαμηλό BMI (<24 kg/m²) και χαμηλή οστική πυκνότητα (134, 135).

Ο μηχανισμός αυτής της οστικής απώλειας δεν φαίνεται να είναι τελείως κατανοητός. Φαίνεται ότι τα ΓΚ αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των στελεχιαίων κυττάρων σε οστεοβλάστες και επιτείνουν την απόπτωση των οστεοβλαστών, η οποία μειώνει την έκκριση του οστεοειδούς και το σχηματισμό νέου οστού(134, 136). Τα ΓΚ αυξάνουν την έκφραση του RANKL και μειώνουν την έκφραση του διαλυτού υποδοχέα της OPG σε στρωματικά και οστεοβλαστικά κύτταρα. Αυτές οι αλλαγές προκαλούν ένα μεγαλύτερο πολλαπλασιασμό των προγονικών μορφών σε οστεοκλάστες, γεγονός που επιτείνει την οστική απορρόφηση και εξασθενεί την οστική επαναρρόφηση. Υπάρχει επίσης ένδειξη ότι τα ΓΚ αυξάνουν απευθείας την διάρκεια ζωής των ώριμων οστεοκλαστών (134, 136, 137). Η αύξηση της έκφρασης RANKL είναι μόνο προσωρινή. Έτσι, η αποτυχία σχηματισμού νέου οστού παρά η αυξημένη οστική απορρόφηση φαίνεται να είναι ο κύριος μηχανισμός που βρίσκεται κάτω από την γλυκοκορτικοεξαρτώμενη οστική απώλεια(135). Τα ΓΚ φαίνεται επίσης να έχουν και μια αρνητική επίδραση στις φυλετικές ορμόνες επειδή μειώνουν την παραγωγή οιστρογόνων και τεστοστερόνης. Αυτή η αρνητική επίδραση των *per os* ΓΚ στην γοναδική λειτουργία μπορεί να αυξήσει την οστική απορρόφηση(132, 138).

Τα ΓΚ μειώνουν την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο και αναστέλλουν την επαναρρόφηση από το νεφρό, γεγονός το οποίο οδηγεί απευθείας σε αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου και διεγείρει την αύξηση της παραθορμόνης. Αυτές οι αλλαγές αυξάνουν περαιτέρω τον αριθμό των οστεοκλαστών και προκαλούν οστική απορρόφηση (134, 135).

Όσον αφορά την βουτεσονίδη φαίνεται ότι η επίδρασή της στην δραστηριότητα των οστεοβλαστών φαίνεται να είναι μικρή και συνεπώς και στην οστική πυκνότητα σε σχέση με την πρεδνιζόνη (139), αν και το 2002 η Maria Cino και συν. (140) βρήκε ότι η βουτεσονίδη προκαλεί σημαντική μείωση οστικής πυκνότητας σε σχέση με την κορτιζόνη σε χαμηλές δόσεις, γεγονός που προκάλεσε μεγάλη αντιπαράθεση στην επιστημονική κοινότητα. Το 2005, οι Schoon και συν(141). έδειξαν στην μελέτη τους ότι η χορήγηση βουτεσονίδης έχει μικρότερη αρνητική επίδραση από αυτήν της πρεδνιζόνης στην οστική πυκνότητα.

Ρόλος της βιταμίνης D

Ο ρόλος της βιταμίνης D δεν είχε διερευνηθεί στο παρελθόν μέχρι πρόσφατα. Αυτή η βιταμίνη πρωτογενώς αυξάνει τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό και προάγει τον εμπλουτισμό του οστού με μεταλλικά ιχνοστοιχεία. Η βιταμίνη D είναι διαθέσιμη σε 2 μορφές: Βιταμίνη D3 (χοληκαλσιφερόλη) η οποία παράγεται στο δέρμα με έκθεση στον ήλιο και αποκτάται από ζωικές πηγές και την βιταμίνη D2 (εργοκαλσιφερόλη) η οποία αποκτάται από φυτικές πηγές. Η βιταμίνη D μεταβολίζεται στο ήπαρ σε 25-ύδροξυ-βιταμίνη D που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποθηκεύεται σε μυϊκό ιστό και λιπώδη ιστό. Οι μεταβολίτες της βιταμίνης D μεταφέρονται στο αίμα μέσω της σύνδεσης με την αλβουμίνη. Αυτή η πρωτεΐνη ρυθμίζει τις επιδράσεις των μεταβολιτών στα όργανα στόχους(142).

Μία μελέτη από 49 υγιείς νέους άνδρες έδειξε ότι η ελεύθερη και βιοδιαθέσιμη 25 (OH) D σχετίζεται θετικά με την οστική πυκνότητα, κάτι που υποδηλώνει το πιθανό όφελος χορήγησης συμπληρώματος βιταμίνης D κατά την διάρκεια ελλείψεων(143).

Η βιταμίνη D εκδηλώνει τις βιολογικές δράσεις της μέσα από τους υποδοχείς της βιταμίνης D(142). Πολλαπλοί ιστοί και ανοσοκύτταρα εκφράζουν αυτόν τον υποδοχέα, και αυτά τα κύτταρα περιέχουν το ένζυμο που μετατρέπει την βιταμίνη D σε ενεργό μεταβολίτη. Έτσι, η βιταμίνη D φαίνεται να επιδρά και στο φυσικό ανοσιακό σύστημα αναστέλλοντας την ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων και την έκκριση της IL12 και στο επίκτητο ανοσιακό σύστημα με την αναστολή της παραγωγής IFN- γ , IL-17 και IL-21 (144, 145).

Αρκετές μελέτες έδειξαν έναν υψηλό επιπολασμό έλλειψης βιταμίνης D σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Πολλοί παράγοντες συμβάλλουν σε αυτήν την έλλειψη, και κάποιοι από αυτούς είναι κοινοί στον γενικό πληθυσμό όπως χαμηλή έκθεση στον ήλιο, ανεπαρκής πρόσληψη, ανενεργότητα και άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με φλεγμονώδεις νόσους, όπως εκτομή τελικού ειλεού και χαμηλή απορρόφηση λόγω της φλεγμονώδους εξεργασίας (145). Η ενεργότητα της νόσου εμπλέκεται επίσης με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σε ασθενείς με ΕΚ και ΝΚ (146, 147). Η έλλειψη βιταμίνης D οδηγεί σε μείωση ασβεστίου στο πλάσμα, δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, ο οποίος διεγείρει την οστεοκλαστογένεση, αυξάνει την οστική απορρόφηση με αποτέλεσμα οστεοπενία και οστεοπόρωση(145).

Κατανομή σωματικής σύνθεσης

Ο μειωμένος δείκτης μάζας σώματος (BMI) είναι ένας καλά τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου για χαμηλή οστική πυκνότητα και κατάγματα⁴⁰. Οι Azzopardi και συν. (148) ανέλυσαν τους παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση σε 83 ασθενείς με νόσο του Crohn και βρήκαν μια σημαντική σχέση ανάμεσα σε BMI και οστική πυκνότητα.

Πολλές άλλες μελέτες επίσης αναγνώρισαν μια θετική συσχέτιση ανάμεσα σε οστική πυκνότητα και BMI^(130, 149, 150). Οι Atreja και συν. (151) επίσης θεώρησαν το BMI ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τροποποίηση του οστικού μεταβολισμού και έναν τρόπο για να αναγνωρίζουμε οστεοπορωτικούς ασθενείς που έχουν χαθεί από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Οι Leslie και συν.⁽¹⁵²⁾ μελέτησαν 388 ασθενείς με ΙΦΝΕ και βρήκαν ότι μεγαλύτερο βάρος, ύψος και μετρήσεις σωματικής σύνθεσης συσχετίστηκαν θετικά με την οστική πυκνότητα σε όλες τις εστίες μελέτης. Ο λιπώδης και ο μη λιπώδης ιστός εμφάνισε θετικές συσχετίσεις με την οστική πυκνότητα σε αυτήν την μελέτη, αλλά ο μη λιπώδης ιστός εμφάνισε πολύ μεγαλύτερη συσχέτιση από τον λιπώδη ιστό ειδικά στον αυχένα του ισχίου.

Το χαμηλό BMI είναι παράγοντας κινδύνου και για τα κατάγματα, αλλά εάν η παχυσαρκία είναι ένας προστατευτικός παράγοντας δεν είναι σαφές διότι η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο ορισμένων οστεοπορωτικών καταγμάτων⁽¹⁵³⁾. Οι Johansson και συν.⁽¹⁵⁴⁾ ανακοίνωσαν μια πρόσφατη μετα-ανάλυση με την συσχέτιση κατάγματος και BMI στις γυναίκες και κατέληξαν ότι υπάρχει μια μικρή αύξηση στον κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος με την αύξηση του BMI μετά την προσαρμογή (adjustment) για την οστική πυκνότητα. Έτσι, η κατανομή σωματικής σύνθεσης φαίνεται να είναι πιο σημαντική από το BMI στον οστικό μεταβολισμό.

Η μηχανική φόρτωση των μυών που δρουν πάνω στο οστό παράγουν ένα αναβολικό αποτέλεσμα, που έχει σαν αποτέλεσμα την οστεογένεση^(155, 156). Πολλοί ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν μειωμένη μυϊκή μάζα λόγω διατροφικών αιτιών, ενός καθιστικού τρόπου ζωής ή λόγω φαρμακευτικής αγωγής και αυτοί οι παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη οστική μάζα που είναι δευτεροπαθής στην μείωση του μηχανικού ερεθίσματος στον σκελετό⁽¹³⁸⁾.

Μια καναδική μελέτη ανέλυσε την οστική μάζα (οστικά μεταλλικά ιχνοστοιχεία) και μυϊκή μάζα από 65 ασθενείς με νόσο του Crohn. Η ανάλυση έδειξε ότι μόνο η συνολική μη λιπώδη μάζα σχετίστηκε ανεξάρτητα με την περιεκτικότητα του οστού σε μεταλλικά ιχνοστοιχεία στην οσφυϊκή μοίρα, και στα δύο ισχία και συνολικά⁽¹³⁸⁾. Οι Lee και συν.⁽¹⁵⁷⁾ έδειξαν ένα παρόμοιο αποτέλεσμα σε μια μελέτη κοορτής από 61 ασθενείς με νόσο του Crohn. Σε αυτήν την μελέτη βρέθηκε ότι τόσο η μυϊκή δύναμη όσο και ο μη λιπώδης ιστός εμφάνισαν σημαντική συσχέτιση με επιμέρους αλλά και την ολική σωματική οστική πυκνότητα, αλλά ο μη λιπώδης ιστός ήταν ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της οστικής πυκνότητας του ισχίου μετά από πολλαπλής παλινδρόμησης ανάλυση (multiple regression analysis). Οι εν λόγω συγγραφείς κατέληξαν ότι η διατήρηση ή η αύξηση της μυϊκής μάζας μπορεί να επηρεάσει

θετικά την οστική πυκνότητα και να εμποδίσει την ανάπτυξη οστεοπενίας και οστεοπόρωσης.

Είναι ο αντι-TNFa ένας προστατευτικός παράγοντας για την οστεοπόρωση;

Η αυξημένη συγκέντρωση TNFa μπορεί να παίξει έναν ρόλο σε προβληματικό οστικό μεταβολισμό σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Ο TNFa είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην αδρανοποίηση των οστεοκλαστών. Συγκεκριμένα, αυτή η κυτοκίνη επάγει τον πολλαπλασιασμό των οστεοκλαστών, αυξάνει την οστεοκλαστική οστική απορρόφηση και προστατεύει αυτά τα κύτταρα ενάντια στην απόπτωση, γεγονός που ευαισθητοποιεί τους οστεοβλάστες και την σύνθεση οστίτη ιστού(158). Το infliximab (IFX) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που εμφανίζει υψηλή συγγένεια και ειδικότητα με τον TNFa. Η αντι TNFa θεραπεία είναι σημαντική θεραπεία για ασθενείς με ΙΦΝΕ επειδή προκαλεί ύφεση της νόσου, πρόληψη της έξαρσης και μείωση των κορτικοειδών. Μερικές μελέτες έδειξαν όφελος της χορήγησης IFX στην οστική πυκνότητα (Πίνακας 4). Εντούτοις, ο ακριβής μηχανισμός δράσης αυτού του anti-TNF στον οστικό μεταβολισμό δεν είναι σαφής.

Οι Miheller και συν. (159) ερεύνησαν τις δράσεις του IFX στον οστικό μεταβολισμό μετρώντας βιοχημικές παραμέτρους σε 29 ασθενείς με νόσο του Crohn και βρήκαν ότι η IFX αυξάνει τα επίπεδα οστεοκαλσίνης (δείκτης οστικής σύνθεσης) και μειώνει τα επίπεδα betaCross Laps (δείκτης οστικής απορρόφησης).

Οι Abreu και συν. (160) παρατήρησαν αυξημένη αλκαλική φωσφατάση στο οστό σε 38 ασθενείς με νόσο του Crohn στους οποίους χορηγήθηκε IFX χωρίς καμία σημαντική αλλαγή στην δόση του N-τελοπεπτιδίου τύπου I κολλαγόνο (NTX-δείκτης οστικής απορρόφησης). Οι Franchimont και συν. (161) εξέτασαν την αλλαγή στους βιοχημικούς δείκτες του οστικού μεταβολισμού μετά την πρώτη αγωγή με IFX σε 71 ασθενείς. Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης παρατήρησαν μια ομαλοποίηση των δεικτών μετά από 8 εβδομάδες από την χορήγηση IFX με μια μέση αύξηση των δεικτών οστικής σύνθεσης της τάξεως του 14-51% και περίπου 10% μείωση στην οστική απορρόφηση. Μια αναδρομική μελέτη από τον Mauro και συν. (162) σε 15 ασθενείς με NC που θεραπεύτηκαν με IFX, έδειξε μια σημαντική αύξηση στην κατανομή σωματικής σύνθεσης και στην οστική πυκνότητα στην σπονδυλική στήλη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Το πλεονέκτημα της χορήγησης με IFX στην οστική πυκνότητα φάνηκε επίσης με τη συγχορήγηση του με διφωσφονικά, όπως σημειώθηκε από τους Pazianas και συν. (163) σε μια αναδρομική μελέτη 61 ασθενείς με νόσο του Crohn μελετήθηκαν και ασθενείς που έλαβαν διφωσφονικά με IFX σημείωσαν μια σημαντική αύξηση στην οστική πυκνότητα σε σχέση με τους ασθενείς που χρησιμοποίησαν μόνο διφωσφονικά (6.7%/χρόνο vs 4.46/χρόνο, $P < 0.05$).

Ο μηχανισμός δράσης της IFX στον οστικό μεταβολισμό δεν είναι καλά τεκμηριωμένος, αλλά τα οφέλη στην οστική πυκνότητα μπορούν να φανούν μέσα από την αλλαγή των οστικών βιοχημικών δεικτών, την μείωση της χρήσης ΓΚ και την έναρξη κλινικής και ενδοσκοπικής ύφεσης της νόσου.

Το Adalimumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα που είναι ειδικό για τον ανθρώπινο TNF παράγοντα. Χρησιμοποιήθηκε επίσης στην

θεραπεία των ΙΦΝΕ και άλλων φλεγμονωδών νόσων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η σπονδυλαρθρίτιδα(164). Οι μελέτες έδειξαν οφέλη στην οστική πυκνότητα σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν αυτή τη θεραπεία. Οι Durnez και συν.(165) μελέτησαν 59 ασθενείς με σπονδυλοαρθροπάθεια που θεραπεύτηκε με αντι-TNF(IFX, ADA ή etanercept) κατά τη διάρκεια μιας παρακολούθησης 6.5 ετών και βρήκαν μια αύξηση στην οστική πυκνότητα της τάξεως του 11.8% στην σπονδυλική στήλη και 3.6% στην διατροχαντήριο άρθρωση.

Οι Wijbrandts και συν.(166) διεξήγαγαν μια προοπτική μελέτη 50 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η οστική πυκνότητα σε οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης και αυχένα του μηριαίου μελετήθηκε , πριν και 1 χρόνο μετά από τη θεραπεία με ADA. Οι συγγραφείς δεν παρατήρησαν σημαντικές αλλαγές στην οστική πυκνότητα στην σπονδυλική στήλη (0.3%) ή στον αυχένα του μηριαίου (0.3%) και κατέληξαν στο ότι η θεραπεία με το αντιTNFα δεν αυξάνει την οστική πυκνότητα, αλλά μπορεί να σταματήσει την οστική απώλεια.

Μια άλλη μελέτη από τους Kriekaert και συν. (167) εκτίμησαν το αποτέλεσμα της μακράς χορήγησης ADA στην οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του αυχένος του μηριαίου οστού και άκρας χειρός ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ένα σύνολο από 184 ασθενείς μελετήθηκαν, όπου η οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή μοίρα ΣΣ και αυχένος μηριαίου παρέμεινε σταθερή 1 χρόνο μετά την θεραπεία, ενώ η οστική πυκνότητα στα άνω άκρα μειώθηκε σημαντικά κατά 1.41%. Η μέση αλλαγή στην οστική πυκνότητα/χρονιά ήταν -0.58% και 0.07% για το ισχίο και την οσφυϊκή μοίρα, αντίστοιχα, μετά από μια μέση περίοδο 4 ετών (συνολικά το P του ισχίου ήταν <0.0001 και της σπονδυλικής στήλης 0.67). Οι συγγραφείς θεώρησαν ότι οι αλλαγές στην οστική πυκνότητα συσχετίστηκαν με την ενεργότητα της νόσου. Εντούτοις, δεν υπάρχουν τρέχοντα δεδομένα δημοσιευμένα που να εξετάζουν την επίδραση του ADA στον οστικό μεταβολισμό σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Δεν υπάρχουν επίσης δεδομένα ούτε για το certolizumab pegol.

Πίνακας 4. Μελέτες για την επίδραση του anti-TNFα παράγοντα στην οστεοπόρωση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Βιβλ. αναφορά	Σχεδιασμός μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός μελέτης	Αποτελέσματα
Miheller και συν. (159)	Προοπτική	29 ασθενείς με NC	Καθορισμός δράσης IFX στο οστό σε ασθενείς με NC	Το IFX βελτιώνει τον οστικό μεταβολισμό σε NC ανεξάρτητα από την ενεργότητα της νόσου.
Abreu και συν. (160)	Προοπτική	38 ασθενείς με NC	Να εκτιμηθεί η ικανότητα του IFX να αυξήσει την οστική σύνθεση μέσω μέτρησης δεικτών σε ενεργούς ασθενείς	Αγωγή με IFX σχετίστηκε με αύξηση δεικτών οστικού μεταβολισμού

			με NC	
Franchimont και συν. (161)	Προοπτική	71 ασθενείς με NC, 68 YM	Να εκτιμηθεί η αλλαγή στους δείκτες οστικού μεταβολισμού μετά τη θεραπεία με IFX για ενεργούς ασθενείς με NC.	Το IFX βελτιώνει τους βιοχημικούς δείκτες οστικού μεταβολισμού
Mauro και συν. (162)	Αναδρομική	15 ασθενείς με NC, 30 YM	Να εκτιμηθεί η δράση της IFX στην οστική μάζα στην ΟΜΣΣ.	Αγωγή με IFX συνδυάστηκε με σημαντική αύξηση στην οστική πυκνότητα σε ασθενείς με NC
Pazianas και συν. (163)	Αναδρομική	61 ασθενείς με NC	Να εκτιμηθεί η δράση της χορήγησης IFX στην οστική πυκνότητα σε ασθενείς με NC.	Το IFX έχει συνεργική δράση με τα διφωσφονικά και προκαλεί επιπλέον αύξηση στην οστική πυκνότητα σε ασθενείς με NC.

Χειρουργείο και οστεοπόρωση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

Πρωκτοκολεκτομή με ειλεο-ορθική αναστόμωση (IPAA) είναι η επέμβαση εκλογής για την θεραπεία των περισσότερων ασθενών με ανθεκτική ελκώδη κολίτιδα, ελκώδη κολίτιδα με δυσπλασία και οικογενής αδενωματώδη πολυποδίαση(168, 169). Μερικές μελέτες έδειξαν μια αύξηση στην οστική πυκνότητα μετά από ολική κολεκτομή με IPAA(165). Αυτό το χειρουργείο μπορεί να βελτιώσει την οστική πυκνότητα σε ασθενείς με ΕΚ, πιθανότατα λόγω διακοπής των κορτικοστεροειδών βελτίωση της κατάστασης θρέψης και μειωμένη παραγωγή κυτοκινών από το φλεγμονώδες κόλον(164, 165).

Εντούτοις, δεν είναι σαφές εάν η ολική κολεκτομή με ρουχ στον ειλεό παρέχει πλεονεκτήματα ή δημιουργεί προβλήματα στην οστική πυκνότητα. Σε μια μελέτη με 327 ασθενείς με ΕΚ που υποβλήθηκε σε χειρουργείο, 32% είχαν χαμηλή οστική πυκνότητα 4 χρόνια μετά το χειρουργείο, το οποίο δείχνει ότι η οστική απώλεια συνεχίζει μετά την κολεκτομή(164).

Πιθανοί παράγοντες κινδύνου και μηχανισμοί οστικής απώλειας έχουν καταγραφεί. Ο σχηματισμός ρουχ στον ειλεό αλλάζει την ανατομία και την λειτουργία του λεπτού εντέρου μειώνοντας την απορρόφηση χολικών αλάτων, που συνεισφέρει στην μειωμένη απορρόφηση της βιταμίνης D. Η στάση των κοπράνων στον ειλεό σε ασθενείς με ΕΚ με IPAA προάγει την μικροβιακή υπερανάπτυξη, που προκαλεί αποσύνδεση των χολικών αλάτων και οδηγεί στην δυσαπορρόφηση της βιταμίνης D. Ένας άλλος μηχανισμός είναι η φλεγμονή του ρουχ στον ειλεό, που αυξάνει τα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL-

1,IL-6 και TNFα και διεγείρει την οστεοκλαστική δραστηριότητα , προάγοντας την οστική απώλεια(165).

Οι Navaneethan και συν. (170) βρήκαν επίσης μειωμένη οστική πυκνότητα σε ασθενείς με ΕΚ που υποβλήθηκαν σε ολική πρωκτοκολεκτομή και ρουχ στον ειλεό, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. (31.1% vs 15.1%, $P < 0.001$). Βρήκαν επίσης ότι η οστική πυκνότητα ήταν ήδη μειωμένη πριν το χειρουργείο σε 13 ασθενείς και 7 (53,8%) από αυτούς τους ασθενείς εμφάνισαν μια αύξηση στην οστική πυκνότητα μετά το χειρουργείο. Μερικές μελέτες έδειξαν ότι μια υψηλή συχνότητα καταγμάτων σε ασθενείς με ΙΡΑΑ, κυμάνθηκε μεταξύ 7%-15%(164), (170) .

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ, ειδικά αυτοί με νόσο του Crohn βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο χειρουργείου βασισμένο στην διάρκεια και την σοβαρότητα της νόσου. Το πιο κοινό χειρουργείο για ασθενείς με ΝC περιλαμβάνει αφαίρεση του τελικού ειλεού, γεγονός που συσχετίστηκε με έλλειψη της βιταμίνης D και επακόλουθο δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, που προάγει την οστική απώλεια. Η συσχέτιση ωστόσο αυτών των παραγόντων με την οστεοπόρωση σε ασθενείς με ΝC δεν είναι καλά τεκμηριωμένη(132).

Οι Gupta και συν. (171) ανέλυσαν 126 ασθενείς με στομία και 95% αυτών είχαν ΝC και ειλεοστομία. Αυτή η μελέτη επίσης έδειξε μια υψηλή συχνότητα καταγμάτων (9.5%) σε ασθενείς με ΝC μετά την στομία, με υψηλά ποσοστά σε ασθενείς με χαμηλή οστική πυκνότητα. Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ που έχουν στομία και χαμηλή οστική πυκνότητα εμφάνισαν επίσης και χαμηλό BMI. Τα κατάγματα ήταν επίσης 5 φορές πιο συχνά σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και στομία με χαμηλή οστική πυκνότητα. Αυτή η κατηγορία ασθενών θα πρέπει να παρακολουθηθεί προσεκτικά ειδικά σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, όπως χαμηλό BMI και ιστορικό προηγούμενων καταγμάτων.

ΙΦΝΕ και κίνδυνος οστικού κατάγματος

Η οστεοπόρωση και η οστική απώλεια είναι κλινικά σιωπηλές στην απουσία κατάγματος, αλλά η παρουσία τους είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου που προδιαθέτει στην εμφάνιση μη τραυματικού κατάγματος, ειδικά στο ισχίο, σπονδυλική στήλη και στον άπω βραχίονα. Τα κατάγματα ισχίου σχετίζονται με σημαντική θνησιμότητα και θνητότητα. Το 16-23% των γυναικών και το 28-51% των ανδρών θα πεθάνουν σε έναν χρόνο μετά από το κάταγμα ισχίου και 50% θα έχει μόνιμη απώλεια κινητικότητας (172, 173). Οι ΙΦΝΕ έχουν αναγνωρισθεί σαν παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη κατάγματος. Οι Bernstein και συν. βρήκαν ότι ασθενείς με ΙΦΝΕ είχαν 40% μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν μέγιστο οστεοπορωτικό κάταγμα (ισχίο, σπονδυλική στήλη, καρπός) από την ομάδα ελέγχου, χωρίς διαφορές σε ασθενείς με ΝC και ΕΚ (104). Παρόμοια ευρήματα έχουν αναφερθεί και σε άλλες μελέτες (105), (106). Αντίθετα, οι Vestergaard και συν. βρήκε μια αυξημένη πιθανότητα κατάγματος μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΝC, όχι όμως και σε ΕΚ, ενώ μακρά χορήγηση ΓΚ σχετίστηκε με μεγαλύτερη πιθανότητα κατάγματος. Αντίθετα οι Loftus και συν. στην μελέτη τους δεν βρήκαν σημαντικές διαφορές στην συχνότητα καταγμάτων, συνολικά αλλά και τα σχετιζόμενα με οστεοπόρωση,

ανάμεσα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και ομάδας ελέγχου μετά από 20 χρόνια παρακολούθησης (174, 175).

Εντούτοις, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η τελευταία μελέτη είχε ένα σχετικά μικρό δείγμα ασθενών και έτσι πιθανόν να έχει υποεκτιμηθεί μια αύξηση της τάξης του 30-60% στην πιθανότητα πρόκλησης κατάγματος.

Από αυτές τις μελέτες, δεν είναι σαφές αν η αυξημένη πιθανότητα κατάγματος σχετίζεται με τη διαδικασία της νόσου εξορισμού ή οφείλεται σε διαφορές στην συμπεριφορά της νόσου, στα ιδιαίτερα γνωρίσματα του κάθε ασθενούς ή στην φαρμακευτική αγωγή που ο καθένας λαμβάνει την χρονική περίοδο της μελέτης. Στην μοναδική εργασία στην οποία ήταν δυνατόν να ελεγχθούν η οστική πυκνότητα όπως επίσης και άλλοι παράγοντες κινδύνου για κάταγμα, οι ΙΦΝΕ σχετίστηκαν με μια αύξηση χ^2 στον κίνδυνο ανάπτυξης κατάγματος ισχίου (102). Εξαιτίας χαμηλής συχνότητας από κατάγματα ισχίου σε αυτήν την μελέτη, μια πιθανή διαφορά στον κίνδυνο κατάγματος ανάμεσα σε ασθενείς με NC και EK δεν μπορεί να καθορισθεί. Επίσης, αυτή η μελέτη περιορίστηκε σε αυτά τα άτομα με ΙΦΝΕ που παραπέμφθηκαν ειδικά για έλεγχο οστικής πυκνότητας συνεπώς υπήρχε κάποια ένδειξη για έλεγχο και άρα μεγαλύτερη πιθανότητα για οστεοπόρωση και κάταγμα σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε DEXA. Επιπλέον, παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου για κάταγμα, συμπεριλαμβανομένου ηλικίας, φύλου, BMI, προηγούμενο ιστορικό κατάγματος, λήψη κορτικοειδών, κάπνισμα και μειωμένη οστική πυκνότητα, φαίνεται να είναι οι βασικοί παράγοντες που καθορίζουν την συνολική πιθανότητα κατάγματος σχετιζόμενου με οστεοπόρωση.

Συνολικά, παρόλο που οι ασθενείς με ΙΦΝΕ μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, φαίνεται τελικά ότι η τελική συχνότητα εμφανίζεται αναλογικά χαμηλή και είναι πολύ πιθανό να είναι μεγαλύτερη σε άτομα που έχουν και άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες ή ακόμη και σε αυτούς που έχουν σοβαρή νόσο. Έτσι, ο κίνδυνος κατάγματος δεν είναι απαραίτητα αυξημένος σε όλα τα άτομα με ΙΦΝΕ, και η απόφαση ποιοι ασθενείς θα υποβληθούν σε έλεγχο για οστεοπόρωση θα πρέπει να βασιστεί στην παρουσία κλινικών παραγόντων κινδύνου. Χαρακτηριστική είναι η μελέτη του Stockbrugger και συν. (176) όπου το 50% των ασθενών με νόσο του Crohn είχαν φυσιολογικό t score όταν διαπιστώθηκε κάταγμα στην σπονδυλική στήλη με απλή ακτινογραφία.

Η σύνδεση μεταξύ οστού και λιπώδους ιστού στην φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

Η ομοίωση του σκελετού είναι μια λεπτεπίλεπτη διεργασία που επηρεάζεται και συντονίζεται από ένα πλήθος παραγόντων, σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ). Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι ένας σημαντικός επιπολασμός της οστεοπενίας και της οστεοπόρωσης κυμαίνεται σε επίπεδα του 40-50% και 15% αντίστοιχα για ασθενείς με ΙΦΝΕ (177, 178) γεγονός που απαιτεί ενδελεχή έρευνα όσον αφορά την παθοφυσιολογία χαμηλής οστικής πυκνότητας σε αυτούς τους ασθενείς. Ο παθολογικός μηχανισμός της οστικής απώλειας σε ΙΦΝΕ είναι μερικά μόνο κατανοητός και είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας που περιλαμβάνει την ηλικία, το κάπνισμα, τη χρήση κορτικοειδών, υποθρεψία, έλλειψη βιταμίνης D και ασβεστίου καθώς και έλλειψη κινητοποίησης (117). Στοιχεία από μελέτες στην βιβλιογραφία αποδεικνύουν ότι η χρόνια φλεγμονή διαμέσου της παρουσίας φλεγμονωδών διαμεσολαβητών όπως για παράδειγμα ο TNF α , η IL-1 και η IL-6 παίζει έναν καθοριστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης (117),(164-166).

Ο ακρογωνιαίος λίθος της σκελετικής ομοίωσης είναι η ανακατασκευή του οστού (bone remodeling) που περιλαμβάνει 2 ταυτόχρονες διεργασίες : Σχηματισμό και απορρόφηση του οστού (bone resorption and formation). Στην απορρόφηση του οστού τα κύτταρα που λέγονται οστεοκλάστες διασπούν τον οστίτη ιστό, απελευθερώνουν ασβέστιο και άλλα μικροστοιχεία στην αιματική ροή οδηγώντας σε μείωση της οστικής πυκνότητας (Bone mineral density). Από την άλλη πλευρά, κύτταρα που λέγονται οστεοβλάστες τοποθετούν μια ινώδη στιβάδα που λέγεται κολλαγόνο που ενσωματώνεται στην θεμέλια ουσία και οδηγεί στον σχηματισμό οστεοκυττάρων. Ασβέστιο και μεταλλικά ιχνοστοιχεία από το αίμα επικάθονται στην ίδια θεμέλια ουσία, προκαλώντας έτσι αύξηση της οστικής πυκνότητας. Αυτή η ισορροπία στην σκελετική ομοίωση μπορεί να διαταραχθεί είτε λόγω μειωμένης ενεργότητας των οστεοβλαστών και συνεπώς μειωμένης σύνθεσης οστίτη ιστού είτε λόγω αυξημένης ενεργότητας των οστεοκλαστών με αποτέλεσμα αυξημένη οστική απορρόφηση (179),(180). Η παρουσία λιπώδους ιστού μέσα στον μυελό των οστών έχει πρόσφατα βρεθεί ότι επηρεάζει την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών καθώς και την λειτουργία τους όπως επίσης και την ενεργότητα των οστεοκλαστών (181).

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις στην βιβλιογραφία ότι το αυξημένο BMI μπορεί να έχει έναν προστατευτικό ρόλο στην οστεοπόρωση και μια ανάστροφη σχέση με τα οστικά κατάγματα (182), κάτι που υποδηλώνει τον κεντρικό ρόλο της παχυσαρκίας στην οστική πυκνότητα. Είναι λογικό να προκύψει σαν συμπέρασμα ότι παράγοντες που προέρχονται από το λιπώδη οστό όπως ο IGF-1 , IGF-2, νευροπεπτιδίο Υ, TGF- β 1, IL-6, TNF α , PPAR)- γ καθώς και λιποκυτταροκίνες με ορμονικού χαρακτήρα δράσεις καθορίζουν σε μεγάλο ποσοστό την σχέση ανάμεσα στο λιπώδη ιστό και στον οστίτη ιστό. Ένας άλλος παθογενετικός μηχανισμός που συνδέει τους δύο ιστούς είναι το κοινό γενετικό τους υπόβαθρο που περιλαμβάνει 6 νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (183).

"Όταν ο λιπώδης ιστός συνάντησε την οστική πυκνότητα"

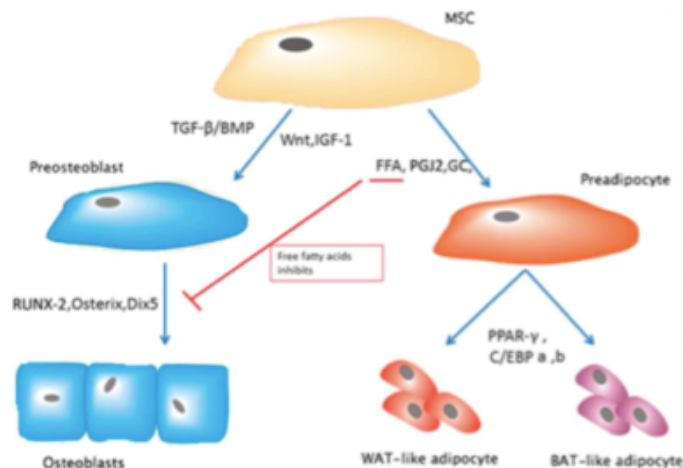
Το 1992, οι Beresfold και συν. (184) στην καινοτόμο εργασία τους υπήρξαν οι πρώτοι που ανακάλυψαν ότι τα πολυδύναμα μεσεγχυματικά στελεχιαία κύτταρα (mesenchymal stem cells-MSC) που προέρχονται εμβρυολογικά από το μεσόδερμα μπορούν να οδηγήσουν στην παραγωγή κυττάρων μεσεγχυματικής προέλευσης όπως τα λιποκύτταρα, χονδροκύτταρα, οστεοβλάστες. Η κοινή εμβρυολογική προέλευση των μεσεγχυματικών και νευρικών κυττάρων μπορεί έξοχα να εξηγήσει το υψηλό επίπεδο πλαστικότητας των πολυδύναμων μεσεγχυματικών κυττάρων (MSC).

Μέχρι προσφάτως, τα λιποκύτταρα διακρίνονταν σε 2 βασικές κατηγορίες, τα καφέ και τα λευκά λιποκύτταρα. Τα καφέ λιποκύτταρα θεωρούνταν η κύρια πηγή θερμογένεσης στα θηλαστικά, ως απάντηση αυξημένης πρόσληψης λιπιδίων πλούσια σε θερμίδες. Η διαδικασία αυτή λέγεται θερμογένεση προσαρμογής (adaptive thermogenesis) και αποτελεί τον κύριο λόγο διάχυσης της θερμότητας (185). Ο λευκός λιπώδης ιστός (white adipose tissue-WAT) επί μακρόν θεωρήθηκε ότι αποθηκεύει ενέργεια και προστατεύει μηχανικά τα εσωτερικά όργανα του ανθρώπου. Εν τούτοις, αυτή η έννοια έχει αλλάξει και ο λιπώδης ιστός θεωρείται ως ένας δυναμικός και εξαιρετικά ενεργός ιστός ο οποίος είναι ορμονοπαραγωγός (186).

Μια τρίτη κατηγορία λιποκυττάρων είναι τα μπεζ (beige) λιποκύτταρα, που αποτελούν καφέ λιποκύτταρα εντός των λευκών (185) (187). Αυτή η κατηγορία λιποκυττάρων μπορεί να δημιουργηθεί κυρίως από θερμογενή ερεθίσματα, δίαιτα υψηλής θερμιδικής αξίας, β - αποκλειστές και αντιδιαβητικά φάρμακα (θειαζολιδινεδιόνες). Ιστολογικά, αυτά τα λιποκύτταρα φέρουν χαρακτηριστικά λιποσταγονίδια μέσα σε λευκά λιποκύτταρα και οι παθολογοανατόμοι περιγράφουν την εικόνα ως "εμβάπτιση λευκού λιπώδους ιστού στο καφέ χρώμα" (188). Είναι σαφές ότι περαιτέρω διερεύνηση στους παράγοντες που επηρεάζουν την διαφοροποίηση των λευκών, καφέ και μπεζ λιποκυττάρων είναι αναγκαία προκειμένου να έχουμε μια πιο πλήρη εικόνα που θα μπορούσε δυναμικά να οδηγήσει σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Κατά την διάρκεια των τελευταίων ετών, συνεχώς αθροιζόμενες ενδείξεις υποδηλώνουν μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ λιπώδους και οστίτη ιστού. Συγκεκριμένα, αυξημένος δείκτης σωματικού βάρους BMI έχει συσχετισθεί με υψηλή οστική πυκνότητα (BMD) στον γενικό πληθυσμό (182),(189),(190). Επιπρόσθετα, αλλαγές στην οστική πυκνότητα έχουν θετική συσχέτιση με τον ρυθμό αλλαγής στο λιπώδη ιστό, δηλαδή αυτοί οι ασθενείς που χάνουν για οποιοδήποτε λόγο γρήγορα οστίτη ιστό φαίνεται να έχουν σημαντικά μειωμένο λιπώδη ιστό εν συγκρίσει με τους ασθενείς που χάνουν οστίτη ιστό πιο αργά (191), (192).

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οστεοβλάστες και λιποκύτταρα μοιράζονται ένα κοινό πολυδύναμο πρόγονο, το πολυδύναμο μεσεγχυματικό κύτταρο (εικόνα 14).



Εικόνα 13. Η ισορροπημένη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και των οστεοβλαστών. Συνομημύσεις: MSC: Πολυδύναμα στελεχειαία κύτταρα, FFA: Ελεύθερα λιπαρά οξέα, PGJ2: Προσταγλανδίνη J2, GC:Γλυκοκορτικοειδή, BAT: Καφέ λιπώδης ιστός, BMP: Μορφογενετική πρωτεΐνη οστού, IGF-1:Αυξητικός παράγοντας με δράση ινσουλίνης, WNT : WNT μονοπάτι σηματοδότησης, πρωτεΐνες C/EBP α,β. CCAAT (cytidine-cytidine-adenosine-thymidine): Πρωτεΐνες που ενισχύουν την συνδεσιμότητα των πρωτεϊνών (enhancer binding proteins), RUNX-2: RUN - σχετιζόμενος παράγοντας μεταγραφής 2. [Πηγή: Αναφορά(193)]

Εντούτοις, οι οστεοκλάστες είναι πολυπύρρηνα κύτταρα υπεύθυνα για την οστική απορρόφηση και προέρχονται από προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα μυελοειδούς προέλευσης. Οστεοβλάστες, οστεοκλάστες και οστεοκύτταρα σχηματίζουν μικροσκοπικές βασικές πολυκυτταρικές μονάδες, οι οποίες μαζί με το τριχοειδικό δίκτυο που είναι υπεύθυνο για την αιμάτωση των κυττάρων, συνθέτουν μια λειτουργική δομή που ονομάζεται "δομή ανασύνθεσης οστού" (bone remodeling structure), με τα οστεοκύτταρα να δρουν ως οι κύριοι συντονιστές οστικής απορρόφησης και επανασύνθεσης (194). Από την στιγμή που η ισορροπία μεταξύ οστεοβλαστών, οστεοκλαστών και λιποκυττάρων διαταραχθεί, και η αποδόμηση οστίτη ιστού επικρατεί της οστεογένεσης, οστεοπενία και οστεοπόρωση μπορεί να προκληθεί.

Η ρύθμιση οστεογένεσης και λιπογένεσης από τα πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα, γίνεται μέσω πολλαπλών ρυθμιστικών κυκλωμάτων. Συγκεκριμένα, Η ενεργοποίηση του STAT-3 διαμέσου της IL-6 είναι σημαντική στην διαφοροποίηση των οστεοβλαστών (195). Η οδός TRANCE RANK TRAF6 είναι αναγκαία για την διαφοροποίηση των οστεοκλαστών (196), ενώ οι TGFb και κάποιες μορφοποιητικές πρωτεΐνες ρυθμίζουν την αναδιαμόρφωση του οστού (bone remodeling) (197). Όσον αφορά τον ρόλο των TGF-b με τις 3 ισομερείς μορφές του (β1,β2 και β3) έχει αποδεχθεί ότι η TGF- β1 μειώνει την ωρίμανση του κολλαγόνου και την συγκέντρωση των μεταλλικών ιχνοστοιχείων στην φλοιώδη μοίρα του οστού in vivo(198). Η TGF-β1 διεγείρει επίσης την εναπόθεση της θεμέλιας ουσίας και τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών in vitro(198).Η TGF -β2 μειώνει το μέγεθος του οστού όσον αφορά το προσωπικό ή σπλαχνικό κρανίο καθώς και μορφογεννητικά προβλήματα στην ανάπτυξη των άκρων in vivo(199). Απάλειψη δε του TGF-β3 γονιδίου προκαλεί μία ανωμαλία που είναι

γνωστή σαν λυκόστομα (clef palate) (200). Επιπρόσθετα, ενδογενείς TGF-β ενεργοποιούν τις ανασταλτικές SMAD οι οποίες είναι παράγοντες μεταγραφής που διεγείρουν την παραγωγή της ευρύτερης οικογένειας εξωκυττάριου TGF-β. Οι R και Co SMAD οδηγούν στην αναστολή του σήματος από μορφογεννητικές πρωτεΐνες καθώς και στην αναστολή της ωρίμανσης των οστεοβλαστών(201) (202).

Μια ακόμη σημαντική οδός είναι η Wnt/catenin που εμπλέκεται στην εμβρυογένεση των πολυδύναμων στελεχιαίων κυττάρων, στην οποία Wnt πρωτεΐνες συνδέονται σε μια λιποπρωτεΐνη Lrp5 ή 6 προκαλώντας αναστολή της GSK3 (glycogen synthase kinase 3) οδηγώντας σε φωσφορυλίωση της κατενίνης(203). Η κατενίνη συνδέεται στο μόριο E-cadherin, μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη. Συγκεκριμένα, η E-cadherin συνδέεται στον κυτταροσκελετό της ακτίνης μέσω της α και β κατενίνης δημιουργώντας πολικότητα μεταξύ των κυττάρων και προκαλώντας κυτταρικές αλληλεπιδράσεις, γεγονός που αναδεικνύει την συμμετοχή της E cadherin στην δημιουργία κυτταρικών συνδέσεων και την συμβολή της στην διατήρηση της επιθηλιακής ακεραιότητας(204). Επιπλέον, το σύμπλεγμα E cadherin-κατενίνη είναι ένα σημαντικό στοιχείο για την διατήρηση της αρχιτεκτονικής δομής ενός υγιούς ιστού. Το μονοπάτι της Wnt απελευθερώνει β-κατενίνη διαμέσου της αποδόμησης του συμπλόκου AXIN/GSK3β. Αύξηση των επιπέδων της β-κατενίνης έχει σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της μεταγραφής γονιδίων στόχων διατηρώντας τα προγονικά/στελεχιαία κύτταρα και επάγοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό(205). Σε επίπεδο οστού, το σήμα από το μονοπάτι της wnt/β κατενίνης επάγεται σε δημιουργία οστεοβλαστών, προάγοντας έτσι διαφοροποίηση οστεοβλαστών και αναστέλλοντας την διαφοροποίηση των λιποκυττάρων. Συγκεκριμένα, η β-κατενίνη προάγει την έκκριση οστεοπρωτεγερίνης (osteoprotegerin), αναστέλλοντας έτσι την οστεοκλαστογένεση. Σε μια πιο λεπτομερή ανάλυση η οστεοπρωτεγερίνη δρα ως υποδοχέας -"δόλωμα" , αναστέλλοντας έτσι την σύνδεση της πρωτεΐνης RANKL στον αντίστοιχο υποδοχέα της στους οστεοκλάστες, προλαμβάνοντας την οστεοκλαστογένεση και την απορρόφηση του οστού(206).

Το PPAR-γ επίσης αναπαριστά ένα πολύ σημαντικό μονοπάτι μεταγραφής, ρυθμίζοντας την διαφοροποίηση του λιποκυττάρου και του οστεοκυττάρου σε επίπεδο πολυδύναμων στελεχιαίων κυττάρων (MSC). Διαδοχικές μελέτες με κύριο αντικείμενο την απώλεια λειτουργικότητας έδειξαν ότι το PPAR-γ απαιτείται για την λιπογένεση και in vivo και in vitro(207),(208),(209). Στο ίδιο μήκος κύματος, οι θειαζολιδινεδιόνες δρουν σαν PPAR-γ αγωνιστές προάγοντας την οστεομυελική λιπογένεση και αναστέλλοντας την οστεοβλαστογένεση, έχοντας σαν αποτέλεσμα την συσσώρευση των λιποκυττάρων και ταυτόχρονα την σημαντική ελάττωση των οστεοβλαστών στον μυελό των οστών(210).

Πρόσθετοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην οστεοβλαστογένεση και περιλαμβάνουν τα NELL-1, μία πρωτεΐνη που συνδέεται στους υποδοχείς integrin b1 και a3. Τέλεια απώλεια του NELL-1 στα ποντίκια μειώνει σημαντικά την περιεκτικότητα του οστού σε μεταλλικά ιχνοστοιχεία και εξασθενεί την οστεοβλαστογένεση, ενώ χορήγηση NELL-1 αναστρέφει τα παραπάνω φαινόμενα(211).

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την διαφοροποίηση των πολυδύναμων στελεχιαίων κυττάρων είναι ο IGF-1 , που παράγεται κυρίως στο ήπαρ και θεωρείται ότι είναι ο κύριος μεσολαβητής των δράσεων της αυξητικής ορμόνης(212). Κατά την διάρκεια της αναδόμησης του οστού (bone remodeling), ο IGF-1 διεγείρει την οστεοβλαστογένεση μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων της ραπαμυσίνης (rapamycin). Επιπρόσθετα, επίμυες με απολεσθέντες IGF-1 υποδοχείς στους οστεοκλάστες εμφανίζουν αυξημένη οστική δραστηριότητα λόγω μειωμένης σύνθεσης οστεοκλαστών(213).

Κατά την διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, αυξανόμενες ενδείξεις δείχνουν ότι ο λιπώδης ιστός στον μυελό των οστών παίζει έναν πολύ σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της οστεοπόρωσης. Συγκεκριμένα, in vivo μελέτες έχουν δείξει ότι η οστική πυκνότητα και ο εμπλουτισμός του οστού με μεταλλικά ιχνοστοιχεία σχετίζονται αρνητικά με λιποκύτταρα εντός μυελού των οστών καθώς και με τις λιποκυτταροκίνες(214). Έχει επίσης προταθεί ότι η οστεοπόρωση που σχετίζεται με την ηλικία μπορεί να συνδέεται με την αύξηση του λιπώδους ιστού εντός του μυελού των οστών στην διάρκεια του χρόνου(29), αναδεικνύοντας τον ρόλο των λιποκυττάρων εντός του μυελού των οστών που με την παραγωγή λιποκυτταροκινών επηρεάζουν την λειτουργικότητα των οστεοβλαστών και προάγουν την απόπτωσή τους σε επίπεδο μικροπεριβάλλοντος .

Η παχυσαρκία και η οστική πυκνότητα συναντούν τα ΙΦΝΕ

Η εστιακή υπερτροφία του μεσεντέριου λιπώδους ιστού παρακείμενης του φλεγμένοντος εντέρου έχει περιγραφεί αναδεικνύοντας την συσχέτιση ανάμεσα σε λιπώδη ιστό και εντερική φλεγμονή. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η CRP υπερεκφράζεται στο μεσεντέριο λιπώδη ιστό σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Είναι γνωστό ότι ο λιπώδης ιστός αποτελείται από λιποκύτταρα, προ-λιποκύτταρα, ινοβλάστες κύτταρα θεμέλιας (matrix) ουσίας. Συσσώρευση ενδοκοιλιακού λίπους μπορεί να δει κανείς σε υπέρβαρους παχύσαρκους ασθενείς και επίσης σε ασθενείς με φυσιολογικό βάρος και κεντρική παχυσαρκία όπως συμβαίνει σε πολλά μεταβολικά σύνδρομα και συγκεκριμένα στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και στην στεφανιαία αρτηριακή νόσο(215). Στοιχεία από την βιβλιογραφία δείχνουν ότι το μεσεντέριο λίπος χαρακτηρίζεται από περιαγγειακή φλεγμονή, ίνωση, και πολυμορφοπυρηνική διήθηση και ανταποκρίνεται σε διακριτά σήματα εκκρίνοντας έναν αριθμό παραγόντων με αυτοκρινή / παρακρινή δράση(216).

Καιρό πριν ο λευκός λιπώδης ιστός θεωρούνταν ενεργό ανοσοποιητικό όργανο και ο μεσεντέριος λευκός λιπώδης ιστός έδειχνε να είναι ένας καλός δείκτης ενεργής νόσου Crohn(217). Ο ιστός αυτός ονομάστηκε «ρυτταρός λιπώδης ιστός» καλύπτει πάνω από το 50% του εντέρου και εκτείνεται από το μεσεντέριο έως το λεπτό ή παχύ έντερο που καλύπτει (218). Ο σημαντικός ρόλος του μεσεντέριου λιπώδους ιστού στους ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου αναδεικνύεται από το γεγονός ότι παρόλο που οι περισσότεροι ασθενείς με ΙΦΝΕ και ειδικά νόσο του Crohn, έχουν φυσιολογικό ή χαμηλό BMI, ο λόγος ενδοκοιλιακού λίπους προς το ολικό λίπος του σώματος υπερέβαινε κατά πολύ τον αντίστοιχο των μαρτύρων(219, 220).

Παράλληλα με την παραπάνω αναφερόμενη συσχέτιση ανάμεσα στον λιπώδη ιστό και στα ΙΦΝΕ, χαμηλή οστική πυκνότητα, οριζόμενη ως οστεοπενία ή οστεοπόρωση, επίσης φαίνεται να σχετίζεται με τις ΙΦΝΕ. Πράγματι, επιδημιολογικές μελέτες χρησιμοποιώντας τα διαγνωστικά κριτήρια του Π.Ο.Υ.(Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) (DEXA με οστική πυκνότητα $-2.5\text{ SD} < \text{T-score} < -1.0\text{ SD}$ για οστεοπενία και $\text{T-score} < -2.5\text{ SD}$ για οστεοπόρωση] έδειξαν ότι ο επιπολασμός της οστεοπενίας ήταν 40-50% και της οστεοπόρωσης 10-25% σε πληθυσμούς με ΙΦΝΕ (104, 174) (106, 175, 221).

Η παθογένεια της απώλειας του οστού σε ασθενείς με ΙΦΝΕ θεωρήθηκε πολυπαραγοντική και μέχρι πρόσφατα, οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου θεωρούνταν η ενεργότητα και η διάρκεια της νόσου, η υποθρεψία, η θεραπεία με στεροειδή, η έλλειψη ασβεστίου και βιταμίνης D, η έλλειψη ορμονών φύλου, το αλκοόλ και το κάπνισμα. Μόνο κατά την διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, οι ερευνητές άρχισαν να αντιλαμβάνονται την σημασία των μεταβολών της σωματικής κατανομής λίπους και πως αυτό δυνητικά επηρεάζει την φυσική ιστορία των ΙΦΝΕ και της αναδιαμόρφωσης του οστού (bone remodeling). Είναι γνωστό ότι το σωματικό βάρος αποτελείται κυρίως από οστική μάζα, λιπώδη ιστό, και ιστό ελεύθερο λίπους ή «αδύνατο» (lean) ιστό. (μαλακά μόρια και μυϊκός ιστός). Ο ρόλος του αδύνατου ιστού στην αναδιαμόρφωση του οστού θεωρείται σημαντικός, καθώς εμπλέκεται στην μηχανική υπερφόρτωση του οστού και την μυϊκή ισχύς(222, 223).

Οι μέθοδοι για την εκτίμηση της σωματικής σύνθεσης ποικίλλουν ευρέως στην βιβλιογραφία (μέτρηση συνολικής περιεκτικότητας σώματος σε ύδωρ, ανάλυση βιοηλεκτρικής αντίστασης, ποσοτική αξονική τομογραφία και η DEXA που θεωρείται ως η πιο αξιόπιστη εξέταση με τις ακριβέστερες μετρήσεις. Τα κύρια ευρήματα των μελετών στην σωματική σύνθεση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ με τη μέθοδο της DEXA συνοψίζονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5. Τα κύρια ευρήματα των μελετών στην σωματική κατανομή στους ασθενείς με ΙΦΝΕ χρησιμοποιώντας την μέθοδο της DEXA

Συγγραφέας (χρονιά)/βιβλιογραφία	Κύρια ευρήματα
Geerling και συν (1999,2000) (224) (225)	Σημαντικά μειωμένος αδύνατος ιστός και σωματική κατανομή λίπους σε ασθενείς με νόσο Crohn μακράς διάρκειας σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες
Ulivieri και συν(2000,2001) (226) (227)	Άρρενες ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν σωματικό βάρος, BMI, αδύνατο ιστό, και σωματικό λίπος σημαντικά μειωμένα σε σχέση με τους ΥΜ Νεοδιαγνωσμένοι ασθενείς με ΕΚ έχουν σωματικό βάρος, BMI, σωματικό λίπος σημαντικά μειωμένο σε σχέση με τους ΥΜ. Ο αδύνατος ιστός συνολικά και στον κορμό στις γυναίκες με ΕΚ είναι σημαντικά μειωμένος από ότι στους

Jahnsen και συν(2003) (228)	ΥΜ . Σωματική κατανομή και αδύνατος ιστός ήταν σημαντικά μικρότερος σε ασθενείς με νόσο Crohn σε σύγκριση με ασθενείς με ΕΚ και ΥΜ. BMI και λιπώδης ιστός ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ΕΚ σε σύγκριση με νόσο Crohn και ΥΜ
Leslie και συν. (2009) (152)	Θετική συσχέτιση μεταξύ λιπώδους ιστού ή αδύνατου ιστού με οστική πυκνότητα Ισχυρότερη συσχέτιση για τον αδύνατο ιστό σε σχέση με τον λιπώδη ιστό
Cuoco και συν. (2008) (229)	Μεταβολές στην οστική πυκνότητα του ισχίου συσχετίζονται με αλλαγές σε όλες τις σωματικές μεταβλητές. Οστική πυκνότητα, BMI, και λιπώδης ιστός σε άνω, κάτω άκρα και κορμό ήταν σημαντικά μειωμένα σε ασθενείς με νόσο του Crohn σε σύγκριση με ΥΜ
Schneider και συν. (2008) (230)	Σαρκοπενικοί ασθενείς είχαν σημαντικά μικρότερο BMI, αδύνατο ιστό, και οστική πυκνότητα σε σχέση με τους μη σαρκοπενικούς ασθενείς
Terzoudis και συν. (2014)	Σημαντικά μειωμένος λιπώδης ιστός σε ασθενείς με ΙΦΝΕ με οστεοπόρωση Θετική συσχέτιση μεταξύ T-score ΟΜΣΣ και λιπώδους ιστού

ΙΦΝΕ, ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου; ΥΜ, υγιείς μάρτυρες; ΟΜΣΣ, οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης; BMI, body mass index; ΕΚ,εγκώδης κολίτιδα

Μια πρόσφατη κριτική ανάλυση της βιβλιογραφίας που περιλαμβάνει 19 μελέτες, βρήκε ως ένα από τα πρωταρχικά βασικά ευρήματα την σημαντική μείωση του BMI στο 37% των ασθενών με νόσο Crohn και 20% των ασθενών με ΕΚ σε σύγκριση με ΥΜ, όπως επίσης και μείωση στον λιπώδη και αδύνατο ιστό κατά την ίδια αναλογία (30% σε ασθενείς με νόσο του Crohn και 13% σε ασθενείς με ΕΚ σε σύγκριση με ΥΜ) (231). Φαίνεται ότι σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΙΦΝΕ δείχνει μείωση στον λιπώδη ιστό, αδύνατο ιστό, BMI και οστική πυκνότητα σε σύγκριση με τους ΥΜ. Μείωση αδύνατου ιστού παρατηρήθηκε σε ασθενείς με νόσο Crohn σε σύγκριση με ασθενείς με ΕΚ και ΥΜ , ακόμη και όταν οι ασθενείς με νόσο Crohn ήταν σε κλινική ύφεση (232), (233), (234).

Επιπρόσθετα, η θεραπεία με κορτικοειδή καθώς και το κάπνισμα φαίνεται να επιδρούν αρνητικά στην οστική πυκνότητα αλλά και στον αδύνατο ιστό (228). Έχει αποδειχθεί ότι λιπώδης και αδύνατος ιστός σε ασθενείς με νόσο Crohn εμφανίζουν ισχυρή συσχέτιση με την οστική πυκνότητα στην κεφαλή του ισχίου και επίσης μια ελάττωση στην οστική πυκνότητα σε όλα τα σημεία μέτρησης συσχετίζεται με μείωση στο BMI και στον αδύνατο ιστό υποδηλώνοντας ότι λιπώδης και μη λιπώδης ιστός επηρεάζουν το οστό διαμέσου πολλαπλών μηχανισμών (104). Πράγματι, ο μυς προσφύεται στο οστό, και συνεπώς ένα λειτουργικό μυϊκό σύστημα απαιτεί ένα υγιές οστό. Σε αυτήν την κατεύθυνση, επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι από κοινού σαρκοπενία και οστεοπενία είναι κοινό εύρημα σε ασθενείς με νόσο Crohn σε σχέση με υγιείς μάρτυρες (60% και 30% σε νόσο Crohn έναντι 16% και 4% σε YM, αντίστοιχα. $P < 0.01$) (230).

Εντούτοις, αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε ασθενείς με ΕΚ όπου μη σημαντικές διαφορές βρέθηκαν σε λιπώδη και μη λιπώδη ιστό και οστική πυκνότητα στους άνδρες, ενώ ο συνολικός αδύνατος ιστός (lean mass) θηλέων ασθενών με ΕΚ ήταν σημαντικά διαφορετικός μετά από 6 χρόνια follow up (66).

Υπάρχουν δεδομένα ότι η χαμηλή οστική πυκνότητα δεν είναι σε ευθεία αναλογία με τον κίνδυνο κατάγματος και ότι τα περισσότερα κατάγματα συμβαίνουν σε ανθρώπους με T score οστικής πυκνότητας πάνω από το φυσιολογικό όριο (235), (236). Βασισμένο σε δεδομένα από πληθυσμιακές μελέτες, ένα εργαλείο εκτίμησης του κινδύνου πρόκλησης κατάγματος έχει αναπτυχθεί από τον Π.Ο.Υ. που υπολογίζει την δεκαετή πιθανότητα πρόκλησης μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος σε ισχίο ή σπονδυλική στήλη, βραχίονα ή ωμοπλάτη. Το score αυτό απαιτεί την συμπλήρωση 12 πεδίων: ηλικία (χρόνια); Φύλο (άνρην ή θήλυ); Ύψος (εκ); Βάρος (κιλά); Ιστορικό τραυματικού κατάγματος; Ιστορικό κατάγματος ισχύος γονέων; Έκθεση στα κορτικοστεροειδή (οριζόμενη ως πάνω από 7.5 mgr. πρεδνιζολόνη (ή ισοδύναμο) στους επόμενους 3 μήνες; Διάγνωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας; Δευτεροπαθή αιτία οστεοπόρωσης; Καθημερινή λήψη αλκοόλ πάνω από 3 μονάδες, και αν κάπνιζαν ή όχι κατά την χρονική διάρκεια που λαμβάνει χώρα το ερωτηματολόγιο.

Ο αλγόριθμος εκτίμησης πιθανότητας οστεοπορωτικού κατάγματος έχει εφαρμοστεί σε πληθυσμούς με ΙΦΝΕ και έχει αποδειχθεί ότι ο κίνδυνος κατάγματος σε ασθενείς με νόσο του Crohn είναι μεγαλύτερος εν συγκρίσει με ασθενείς που έχουν ΕΚ ή YM. Εν τούτοις, στην δική μας μελέτη, βρήκαμε ότι ο εν λόγω αλγόριθμος φαίνεται να υπερεκτιμά την πιθανότητα οστεοπορωτικού κατάγματος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (237) (238). Επιπρόσθετα, βρήκαμε ότι υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα σε ολικός λιπώδης ιστός και οστική πυκνότητα και πιο συγκεκριμένα ασθενείς με ΙΦΝΕ και οστεοπόρωση έχουν μια σημαντική μείωση στο ολικό λίπος (237). Μια ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στο T score σπονδυλικής στήλης και λιπώδη και αδύνατου (lean) ιστού βρέθηκε επίσης (237). Συμπερασματικά, ο ασθενής με ΙΦΝΕ θεωρείται ότι είναι σε υψηλό κίνδυνο της οστεοπόρωσης και είναι ευάλωτος σε αλλαγές στο λιπώδη ιστό αλλά και στον αδύνατο ιστό, οι οποίες κατά βάση υποτιμούνται κατά τη διάρκεια της καθημερινής κλινικής πρακτικής.

ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΣΕ ΙΦΝΕ

Ο λιπώδης ιστός έχει πρόσφατα αναδειχθεί σαν ενδοκρινικό όργανο, παράγοντας πολλές πρωτεΐνες, που αναφέρονται ως λιποκυτταροκίνες (πίνακας 6).

Πίνακας.6 Κύριες λειτουργίες των λιποκυτταροκινών

Λιποκυτταροκίνες	Λειτουργία
Αντιπυρονεκτίνη	<ul style="list-style-type: none"> -Μειώνει τον TNF-α, -Παραγωγή αντιπυρονεκτίνης σε παρουσία IL-6 -Αυξάνει την TNF-α – επαγόμενη οξεία παραγωγή αντιπυρονεκτίνης, IL-1β,IL-1Ra,IL-6,IL-10,TNFα PGF2a, PGE -Αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των αιμοποιητικών στελεχιαίων κυττάρων -Αυξάνει την διαφοροποίηση των λιποκυττάρων
Λεπτίνη	<ul style="list-style-type: none"> -Αυξάνει την IL-1a,IL-1β,IL-6,TNF-α,IL-2,IFNc και IL-4 -Αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των CD4, CD25 -Αυξάνει την GH,TNF-α,IL-6,IL-12,CCL2,IFNa, εικοσανοειδές και NO -Αυξάνει την διαφοροποίηση, παραγωγή κυτοκίνης -Μειώνει την απόπτωση των δενδριτικών κυττάρων -Ενεργοποιεί την χημειοταξία των πολυμορφοπύρηνων - Αυξάνει την λεπτίνη-επαγόμενη διήθηση πολυμορφοπύρηνων
Ghrelin	<ul style="list-style-type: none"> -Μειώνει την IL-8, TNF-α,IL-1b,IL-6 και την λεπτίνη- επαγόμενη απελευθέρωση κυτοκινών -Αυξάνει την παραγωγή προστακυκλίνης -Μειώνει την απάντηση Th -1, -Αυξάνει την παραγωγή IL-10
Resistin	<ul style="list-style-type: none"> - Αυξάνει την έκφραση της resistin στα μεσεντέρια λιποκύτταρα -Αυξάνει την resistin- επαγόμενη TNF-α,IL-6,IL-12, TLR-2

Visfatin	-Γνωστός ως ενισχυτικός παράγοντας για προ Β- κυτταρική αποικία -Αυξάνει IL-6,IL-1b,TNF-α,IL-6 μέσω NF-κΒ και AP1- εξαρτώμενους μηχανισμούς λιποκυττάρων.
Chemerin	-Είναι πρόδρομη πρωτεΐνη νικοτιναμιδικής Β3 βιταμίνης -Διεγείρει την χημειοταξία -Παρουσιάζει υψηλού βαθμού συγγένεια με δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα - Η σύνθεση και η έκκριση της αυξάνει δραματικά με διαφοροποίηση των λιποκυττάρων. - Αυτοκρινική /παρακρινική δράση που προάγει την λιπογένεση, διαμέσου της ενεργοποίησης του CMKLR1.
Vaspin	-Αναστολέας πρωτεΐνάσης σερίνης προερχόμενος από σπλαχνικό λιπώδη ιστό. -Αντι-αποπτωτικές δράσεις σε αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα -Εξασθενεί την απόπτωση των οστεοβλαστών μέσα από την ενεργοποίηση της εξωκυττάριας οδού της κινάσης -Ενισχύει την ευαισθησία της ινσουλίνης στον οργανισμό

IL, ιντερλευκίνη; CMKLR1, chemokine-like receptor 1; DC, dendritic cells; GH, growth hormone; IFN, interferon; NO, nitric oxide; PG, prostaglandin; TLR, toll-like receptor

Λεπτίνη και ΙΦΝΕ

Η λεπτίνη παράγεται κυρίως από τα λιποκύτταρα που εντοπίζονται κυρίως στον υποδόριο ιστό παρά στον λευκό λιπώδη ιστό (239). Η λεπτίνη δρα προσκολλώντας στον υποδοχέα του λίπους (ObR), που έχει διάφορα ισομερή. Το σήμα της λεπτίνης μεταδίδεται από την οδό της STAT- κινάσης (240). Έκκριση της λεπτίνης προάγει την παραγωγή σημάτων ενάντια στην παχυσαρκία, ρυθμίζει την πρόσληψη της τροφής, του συμπαθητικού τόνου του νευρικού συστήματος, καθώς και την κατανάλωση ενέργειας σε συνθήκες ενεργειακής περίσσειας, διαμέσου υποθαλαμικών οδών. Εντούτοις, αυτά τα αποτελέσματα τα βλέπουμε σε αδύνατους ασθενείς και όχι σε παχύσαρκους γιατί αναπτύσσουν αντίσταση στην λεπτίνη (241). Επιπρόσθετα, η λεπτίνη φαίνεται να διεγείρει την παραγωγή

TNF- α , IL-6, IL-12, CCL2, IFN- α από τα μονοπύρρηνα κύτταρα και τα μακροφάγα και επίσης αυξάνει την διαφοροποίηση των δενδριτικών και των κυττάρων γνωστοί ως «φυσικοί δολοφόνοι» (natural killers) (242).

Ο ρόλος της λεπτίνης στους ασθενείς με ΙΦΝΕ μοιάζει να είναι διαφορετικός. Εν πρώτοις, η αυξημένη έκκριση επιπέδων λεπτίνης στον ορό των ασθενών με ΙΦΝΕ σε σύγκριση με ΥΜ υποδηλώνει ότι η λεπτίνη ενισχύει την παραγωγή TNF- α (243). Παρόλο που μερικές μελέτες δείχνουν ότι δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ έναντι ΥΜ (244),(245),(246),(247), δεδομένα μας (248) και δεδομένα από μια ακόμη μελέτη (249) βρήκαν μειωμένα επίπεδα λεπτίνης ορού σε ασθενείς με ΙΦΝΕ συγκρινόμενοι με ΥΜ, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, ενεργότητα νόσου, διάρκεια νόσου, και εντόπιση. Εντούτοις, σε παιδιατρικό πληθυσμό ΙΦΝΕ, η ενεργότητα της νόσου βρέθηκε ανάστροφα σχετιζόμενη με την λεπτίνη του ορού (250) και αυξημένη λεπτίνη ορού βρέθηκε σε ασθενείς με έξαρση ΕΚ (251). Επιπλέον, θεραπεία με anti-TNF α φαίνεται να επάγει την λεπτιναιμία σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, καταδεικνύοντας έτσι ότι ο TNF- α αναστέλλει την παραγωγή λεπτίνης (252). Αυτά τα συγκρουόμενα αποτελέσματα δείχνουν τον σύνθετο ρόλο της λεπτίνης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, αναδεικνύοντας την ανάγκη για περαιτέρω έλεγχο.

Αντιπυονεκτίνη και ΙΦΝΕ

Η αντιπυονεκτίνη είναι περίπου 30 kDa πολυπεπτίδιο που περιέχει μια περιοχή παρόμοια με αυτή του κολλαγόνου και μία C κυλινδρική περιοχή που τείνει να σχηματίζει τριμερή και μπορεί περαιτέρω να πολυμερίζεται σε πολυμερή, έχοντας σαν αποτέλεσμα σε διάφορες ισομορφές υψηλού και χαμηλού MB. Εν αντιθέσει με τις υπόλοιπες λιποκυτταροκίνες, η αντιπυονεκτίνη παραδίδεται μειώνεται με την αύξηση του λιπώδους ιστού και σχετίζεται θετικά με το μέγεθος του λιποκυττάρου. Παράγεται κυρίως από το υποδόριο λίπος παρά από το μεσεντέριο λευκό λιπώδη ιστό. Η αντιπυονεκτίνη φαίνεται να επάγει αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες, IL-10 και IL-1Ra, από τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα, καταστέλλοντας τον παράγοντα NF- κ B και όλη την οδό που σχετίζεται με αυτόν (253), (254), (255). Όταν το σήμα από τον NF- κ B καταστέλλεται, οξειδωτικό στρες και κυτταρική βλάβη μειώνονται (256). Η αντιπυονεκτίνη επίσης μειώνει τα επίπεδα των TNF- α , IL-6, interferon- γ , και μειώνει την φαγοκυτταρική ικανότητα των μακροφάγων (257). Αυξημένα επίπεδα αντιπυονεκτίνης στο πλάσμα σχετίζονται επίσης με προβληματικό πολλαπλασιασμό των προγονικών κυττάρων των μακροφάγων και αυξημένο πολλαπλασιασμό άωρων αιμοποιητικών στελεχιαίων κυττάρων (258).

Σε πληθυσμό νόσο Crohn, η αντιπυονεκτίνη είναι σε υψηλά επίπεδα στον υπερτροφικό μεσεντέριο λιπώδη ιστό συγκρινόμενο με τον φυσιολογικό λιπώδη ιστό από ασθενείς με ΕΚ ή ΥΜ(253). Τα ευρήματά μας υποδηλώνουν ότι τα επίπεδα αντιπυονεκτίνης αυξάνονται από κοινού σε ασθενείς με ΕΚ και νόσο του Crohn σε σύγκριση με ΥΜ(248), ευρήματα παρόμοια με μία άλλη μελέτη όπου τα επίπεδα αντιπυονεκτίνης σε ΙΦΝΕ πληθυσμό βρέθηκαν να είναι υψηλότερα από αυτών ασθενών εγχειρισμένους για εκκολπωματίτιδα ή ορθοκολικό καρκίνο παχέος(258). Σε παιδιατρικό πληθυσμό ΙΦΝΕ καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε ανάμεσα στην ενεργότητα της νόσου και στην αντιπυονεκτίνη(250). Εντούτοις, άλλες μελέτες ανέφεραν μειωμένα επίπεδα αντιπυονεκτίνης σε ασθενείς με ενεργό

νόσο Crohn συγκρινόμενοι με ασθενείς με ΕΚ ή ΥΜ(245),(259) υποδηλώνοντας μια ξεχωριστή ανοσοπαθολογία ανάμεσα σε νόσο Crohn και ΕΚ .

Λαμβάνοντας υπόψιν την βιολογική θεραπεία, ο αντι-TNFα δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα της αντιπυροκρινίνης στο πλάσμα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ(260) όπως έδειξε η εργασία μας, σε αντίθεση με την θεραπεία με τα κορτικοειδή όπου βρέθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα σε αυξημένα επίπεδα αντιπυροκρινίνης και ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων από τα κορτικοειδή. Περαιτέρω ανάλυση απαιτείται για να ξεκαθαρίσει ο ακριβής ρόλος της αντιπυροκρινίνης στους ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Ρεζιστίνη και ΙΦΝΕ

Η ρεζιστίνη έχει την ικανότητα να σχηματίζει ολιγομερή και είναι παρόν στον ανθρώπινο ορό σε μορφές διαφόρων πολυμερών είτε χαμηλού ΜΒ είτε υψηλού ΜΒ ισομερή(261). Κύριες εστίες ρεζιστίνης στους ανθρώπους είναι τα περιφερικά μονοπύρρηνα μακροφάγα, τα ανθρώπινα λιποκύτταρα, και τα προ-λιποκύτταρα, όπως και τα κύτταρα του μυελού των οστών. Στα περιφερικά μονοπύρρηνα κύτταρα, η έκφραση της mRNA ρεζιστίνης και η απελευθέρωση της πρωτεΐνης αυξάνεται σημαντικά ακολουθώντας την δράση του TNF-α, IL-1,IL-6 και λιποπολυσακχαριτών *in vitro*, πιθανόν μέσω NF-κΒ ενεργοποίησης(262). Η έκκριση ρεζιστίνης από λευκό λιπώδη ιστό σε ασθενείς με νόσο του Crohn ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με ασθενείς χειρουργημένους για εκκολπωματίτιδα ή ορθοκολικό καρκίνο(263). Θεραπεία των ασθενών με στεροειδή μειώνει την παραγωγή ρεζιστίνης(263). Υπάρχει μία άποψη ότι τα επίπεδα ρεζιστίνης στο αίμα αυξάνονται σε ασθενείς με ΙΦΝΕ συγκρινόμενα με ΥΜ, και αντανακλούν την ενεργότητα της νόσου, υποδηλώνοντας ότι η ρεζιστίνη θα μπορούσε να αποτελέσει έναν ανεξάρτητο παράγοντα για παρακολούθηση της νόσου(244) (248) (264) (265). Η τελευταία άποψη ενισχύεται και από το γεγονός ότι τα επίπεδα ρεζιστίνης στον ορό μειώνονται σημαντικά μετά την έγχυση του infliximab, υπογραμμίζοντας τον πιθανό ρόλο της ρεζιστίνης σαν δείκτης επιτυχημένης θεραπείας(260).

Ghrelin και ΙΦΝΕ

Η Ghrelin απομονώνεται κυρίως από το στόμαχο παρόλο που μικρός αριθμός ανοσοθετικών κυττάρων έχουν βρεθεί σε λεπτό και παχύ έντερο. Μη ακετυλιωμένη ghrelin κυκλοφορεί σε μακράν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις από την ακετυλιωμένη μορφή, η οποία αναστέλλει τον TNF-α, IL-1, και IL-6 και την απελευθέρωση κυτοκίνης στα μονοπύρρηνα, μακροφάγα και Τ κύτταρα λόγω λεπτίνης(266). Η έκφραση του γονιδίου της Ghrelin μειώνεται με την χορήγηση λεπτίνης και IL-1b(267). Η μελέτη μας έδειξε ότι σε ασθενείς με ΙΦΝΕ τα επίπεδα Ghrelin στον ανθρώπινο ορό είναι υψηλότερα σε ασθενείς με ενεργό νόσο σε σύγκριση με ΥΜ ή ασθενείς με ΙΦΝΕ σε ύφεση. Άλλες μελέτες, εντούτοις έδειξαν ότι η γκρελίνη ορού ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ενεργό νόσο συγκρινόμενοι με ασθενείς με ΙΦΝΕ σε ύφεση ή ΥΜ (268) (269) (270). Όσον αφορά την χορήγηση infliximab, η συνολική ghrelin που βρίσκεται σε κυκλοφορία αυξάνεται κατά 25% σε ασθενείς με νόσο του Crohn, αλλά η ακετυλιωμένη και η μη

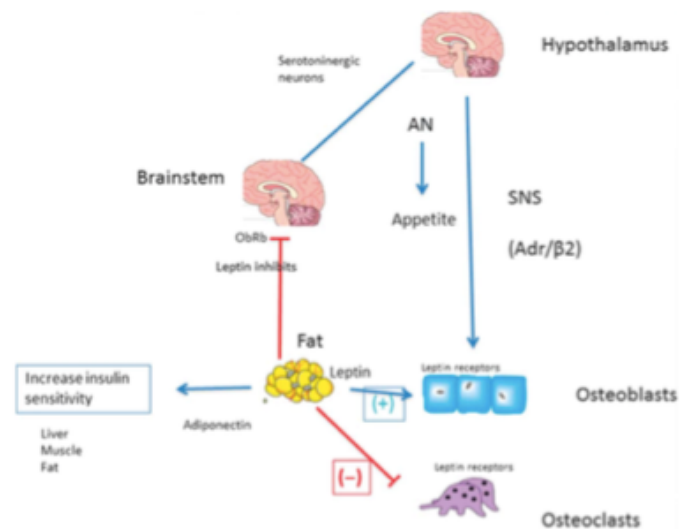
ακετυλιωμένη μορφή παρέμειναν στα ίδια επίπεδα, δείχνοντας ότι μια εναλλακτική ισομορφή θα μπορούσε να έχει επηρεαστεί από το infliximab, υπογραμμίζοντας τον σύνθετο παθογενετικό ρόλο των αντιποκινών στα ΙΦΝΕ(271).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΩΝ ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ ΣΤΟΝ ΟΣΤΙΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ

Οι λιποκυτταροκίνες φαίνεται να παρεμβάλλονται στον οστικό μεταβολισμό ανατρέποντας την ευαίσθητη ισορροπία ανάμεσα σε οστεοβλάστες και οστεοκλάστες. Παρακάτω ακολουθούν όλες οι τελευταίες πληροφορίες από την βιβλιογραφία σχετικά με την σχέση ανάμεσα στις λιποκυτταροκίνες και τον οστικό μεταβολισμό αναφερόμενοι πάντα σε πληθυσμούς ΙΦΝΕ.

Αντιπυρογονετίνη

Μία από τις πιο ενδιαφέρουσες και πιο μελετημένες λιποκυτταροκίνες σε αυτό το πεδίο μελέτης είναι η αντιπυρογονετίνη η οποία κυκλοφορεί σε πολύ πιο υψηλές συγκεντρώσεις από τις υπόλοιπες λιποκυτταροκίνες και σχετίζεται ανάστροφα με το σπλαχνικό λίπος και το BMI. Η αντιπυρογονετίνη ρυθμίζει την ενεργειακή ομοιοστάση και γλυκόζη μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη, σύμφωνα με μελέτες σε διαβητικούς και στεφανιαίους ασθενείς(272). Η αντιπυρογονετίνη εκκρίνεται κυρίως από διαφοροποιημένα λιποκύτταρα και προάγει την οστεογένεση με 3 τρόπους : Επηρεάζοντας την ωρίμανση των μεσεγχυματικών στελεχιαίων κυττάρων σε προ-οστεοβλάστες, επάγοντας τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και αναστέλλοντας την οστεοκλαστογένεση, τουλάχιστον *in vitro*(273) (274) (275).Ο πολλαπλασιασμός των οστεοκλαστών και η αναστολή του σχηματισμού των λιποκυττάρων από τα μεσεγχυματικά στελεχιαία κύτταρα ενεργοποιείται κυρίως μέσω του COX-2 (276). Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα είναι ότι οι υποδοχείς αντιπυρογονετίνης R1 και R2 έχουν βρεθεί από κοινού σε οστεοβλάστες και οστεοκλάστες(277), δείχνοντας ότι η οστεοπόρωση είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Εν τούτοις , φαίνεται ότι τα ευρήματα είναι αλληλοσυγκρουόμενα στην βιβλιογραφία σχετικά με την αντιπυρογονετίνη ορού και την οστική μάζα. Συγκεκριμένα , φαίνεται να υπάρχει μια αρνητική συσχέτιση ανάμεσα σε αντιπυρογονετίνη ορού και οστικής μάζας *in vivo*(278-281), αντίθετα με τα προηγούμενα ευρήματα *in vitro*(274), (282), εγείροντας ερωτήματα σχετικά με την αληθή σχέση ανάμεσα σε αντιπυρογονετίνη και οστικό μεταβολισμό. Μια εξήγηση θα μπορούσε να είναι ότι η αντιπυρογονετίνη μετράται στον ορό και όχι στον μυελό των οστών, όπου μπορεί να έχει μια διαφορετική συμπεριφορά η οποία ακόμη δεν έχει διευκρινισθεί(283). Όσον αφορά τους πληθυσμούς με ΙΦΝΕ, δεν υπάρχουν μελέτες σχετιζόμενες με επίπεδα αντιπυρογονετίνης και οστικό μεταβολισμό.



Εικόνα 14: Δράσεις λεπτίνης στον οστικό μεταβολισμό
SNS: Συμπαθητικό νευρικό σύστημα, AN: Αυτόνομο νευρικό σύστημα, ObRb: Υποδοχείς παχυσαρκίας b [Πηγή: Βιβλιογραφική αναφορά(193)]

Λεπτίνη

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η λεπτίνη ρυθμίζει τον οστικό μεταβολισμό διαμέσου 2 βασικών μηχανισμών: Κεντρικά, μέσω ενός σεροτονινικού κυκλώματος εγκεφαλικού στελέχους – υποθαλάμου και μέσω συμπαθητικού τόνου, διεγερόμενο από τον υποθάλαμο και περιφερικά μέσω υποδοχών λεπτίνης που εκφράζονται σε οστεοβλάστες και χονδροκύτταρα. (εικόνα 15). Η λεπτίνη φαίνεται να αναπτύσσει 2 παράλληλες αλλά συνάμα αναστροφες δράσεις : Περιφερικά, προάγει την οστεογένεση και την χονδρογένεση, αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση διαμέσου απενεργοποίησης του RANKL και αναστέλλει την λιπογένεση διαμέσου της οδού PPAR- γ (284-286). Κεντρική χορήγηση της λεπτίνης σε πειραματικά μοντέλα οδήγησε σε δραματική μείωση της όρεξης και βάρους αυτών έχοντας σαν αποτέλεσμα απώλεια οστικής μάζας και μείωση οστικής πυκνότητας(287-289). Εντούτοις, η χορήγηση λεπτίνης σε πειραματικά μοντέλα που δεν μπορούσαν να παράγουν λεπτίνη φάνηκε να βελτιώνει την οστική διαμόρφωση αυτών(290-292) και την μείωση οστικής μάζας(293, 294), παρόλο που μεγάλες δόσεις λεπτίνης κατά την διάρκεια της θεραπείας μπορούσαν να έχουν ένα αρνητικό αντίκτυπο στον οστικό μεταβολισμό, παρόμοια με την κεντρική τους χρήση(295).

Σε μελέτες με ανθρώπινους πληθυσμούς, η χορήγηση λεπτίνης φαίνεται να αυξάνει την οστική πυκνότητα(296-298), παρόλο που δεν τελείως εξακριβωμένο(299), πιθανότατα εξαρτώμενο από ποια οδό (κεντρική ή περιφερική) ενεργοποιείται η δράση του και από άλλους πιθανότατα παράγοντες που ακόμη δεν έχουν αποσαφηνισθεί. Κρίνοντας από τα παραπάνω, μια ανάστροφη σχέση ανάμεσα στην λεπτίνη και στην οστική πυκνότητα θα μπορούσε να δικαιολογηθεί από την επικράτηση της κεντρικής οδού. Στην μελέτη μας βρέθηκε ότι δεν υπάρχει ανεξάρτητη επιρροή της λεπτίνης στον οστικό μεταβολισμό σε πληθυσμό με ΙΦΝΕ(300).

Ρεζιστίνη

Η ρεζιστίνη αρχικά περιγράφηκε σαν ένα πολυπεπτίδιο πλούσιο σε κυστεΐνη που παράγεται από τα λιποκύτταρα και ρυθμίζεται από το PPAR-γ, παρέχοντας ένα σημαντικό σύνδεσμο ανάμεσα στην παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη(261). Αργότερα βρέθηκε ότι παρόλο που τα επίπεδα ρεζιστίνης είναι ήταν πολύ χαμηλά στα ανθρώπινα λιποκύτταρα, ήταν πολύ υψηλότερα στα μονοκύτταρα λευκοκύτταρα, στα μακροφάγα, στο σπλήνα, και ειδικά στον μυελό των οστών(301). Ειδικά στον σκελετικό μυ, η ρεζιστίνη μειώνει την πρόσληψη και οξειδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Επιπρόσθετα, διεγείρει την παραγωγή TNF-α και IL-6 από τα μακροφάγα, τα οποία διεγείρουν την παραγωγή ρεζιστίνης σε έναν επαγόμενο φλεγμονώδες περιβάλλον(225).

Σε επίπεδο οστού, η ρεζιστίνη εκφράζεται σε προ-οστεοβλάστες και προ-οστεοκλάστες σε μυελικά κύτταρα, αλλά φαίνεται να έχει εξασθενημένη δράση σε ώριμους οστεοβλάστες διαμέσου PKC και PKA εξαρτώμενους μηχανισμούς(302). Χορήγηση ανασυνδυσμένης ρεζιστίνης αυξάνει τον αριθμό των διαφοροποιημένων οστεοβλαστών και διεγείρει την δραστηριότητα του NF-κB παράγοντα, παίζοντας καθοριστικό ρόλο στην οστεοκλαστογένεση(302). In vivo, τα επίπεδα ορού της ρεζιστίνης σχετίζονταν αρνητικά με την οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης σε μέσης ηλικίας άνδρες και επίσης με την συνολική οστική πυκνότητα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στην Κίνα, συμβατές με τις in vitro μελέτες(303). Μια άλλη μελέτη βρήκε ότι σε γηραιότερους ασθενείς με κάταγμα ισχίου, υπάρχει μια σημαντική αύξηση των επιπέδων ορού της ρεζιστίνης παρόλο που ο σχεδιασμός της μελέτης δεν αποδεικνύει αιτιότητα(304). Δεν υπάρχουν δεδομένα μέχρι τώρα στην ρεζιστίνη σχετιζόμενα με οστική πυκνότητα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Ghrelin, visfatin, vaspin, chemerin

Η ghrelin είναι ένα νέο πολυπεπτίδιο που κυρίως εκκρίνεται από τα νευροενδοκρινικά κύτταρα του θόλου του στομάχου και σε μικρότερα ποσά από κύτταρα του υποθαλάμου. Πιστεύεται ότι παίζει έναν σημαντικό ρόλο στην ενεργειακή ισορροπία και επίσης ότι έχει σημαντική επίδραση στην ομοίωση του οστού. Η ghrelin διεγείρει την οστεοβλαστογένεση διαμέσου της οδού NO/cGMP(305) και μέσω της αναστολής της οστεοβλαστικής απόπτωσης ενεργοποιώντας τις οδούς GHSR/ERK και GHSRP13/AKT(306).

In vivo, χορήγηση ghrelin σε επίμυες αύξησε την οστική πυκνότητα στην εβδομάδα 6 και 12, φωτογραφίζοντας έναν προστατευτικό ρόλο της ghrelin στον οστικό μεταβολισμό(307). Επιπρόσθετα, μια σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ ghrelin και συνολικής οστικής πυκνότητας βρέθηκε σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες(308). Η ghrelin ορού σε μια ιταλική μελέτη με γηραιούς άνδρες έδειξε ισχυρή συσχέτιση με την οστική πυκνότητα στον αυχένα του μηριαίου(309), καθώς και με την οστική πυκνότητα στο O2 και O4 της οσφυϊκής μοίρας και αυχένα μηριαίου στις γυναίκες(310). Επιπρόσθετα, είναι άξιο αναφοράς ότι η θετική συσχέτιση ανάμεσα στην ghrelin ορού και στην

δοκιδωτή αλλά όχι φλοιώδη μοίρα του οστού , δείχνει ότι το δοκιδωτό οστό είναι το πιο ενεργό μεταβολικά τμήμα του οστού(311). Λαμβάνονταν υπόψιν πληθυσμό με ΙΦΝΕ, είμασαν οι πρώτοι που ανακοινώσαμε μια ανάστροφη σχέση ανάμεσα στην οστική πυκνότητα στον αυχένα του ισχίου, της οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης και της ghrelin ορού(300).

Η visfatin είναι μια νέα αντιποκίνη γνωστή ως ενισχυτικός παράγοντας της προ Β κυτταρικής αποικίας (pre B cell colony enhancing factor) ή νικοτιναμιδική φωσφορική RNA τρανσφεράση.

Βρέθηκε ότι in vitro η visfatin προκαλεί την παραγωγή οστεοβλαστών με έναν δόσοεξαρτώμενο τρόπο , αυξάνει την συγκέντρωση των μεταλλικών ιχνοστοιχείων στο οστό(312), και επίσης αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση μέσω της αναστολής του RANK, NFATc1 καθώς και έκφρασης cathepsin K(313). Επιπλέον, in vivo μελέτες στο γενικό πληθυσμό δεν έδειξαν συσχέτιση ανάμεσα σε visfatin και οστική πυκνότητα (314-316), ευρήματα αντίθετα με τα δικά μας (312) όπου βρήκαμε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ οστεοπόρωσης και επιπέδων visfatin στον ορό όπως και άλλη μια μελέτη(302), σε ΙΦΝΕ πληθυσμό.

Η vaspin είναι μία λιποκυτταροκίνη που πρόσφατα αναγνωρίστηκε σε επίμυες είναι ένας αναστολέας σερίνης προερχόμενος από το λιπώδη ιστό (visceral adipose tissue derived serine protease inhibitor) και έχει ινσουλινομιμητικές ιδιότητες. Μια πρόσφατη μελέτη(317) έδειξε ότι η vaspin αναστέλλει την RANKL επαγόμενη οστεοκλαστογένεση ενώ την ίδια στιγμή ενεργοποιεί την εξωκυττάρια οδό της κινάσης που έχει αντιαποπτωτικό αποτέλεσμα στους ανθρώπινους οστεοβλάστες(318). Στην δικιά μας μελέτη (312), δεν βρήκαμε συσχέτιση μεταξύ vaspin και οστικής πυκνότητας σε πληθυσμούς ΙΦΝΕ. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να εκτιμηθεί ο ρόλος των αντιποκινών στην παθογένεια της οστεοπόρωσης.

Η chemerin είναι μια νέα λιποκυτταροκίνη που εκκρίνεται σαν ένα ανενεργό μόριο και ενεργοποιείται από την πρωτεόλυση της σερίνης που την μετατρέπει σε ένα αγωνιστή της CMKLR1 ή chemR23, προάγοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό των λιποκυττάρων (319-321). Οι Weigert και συν. (259) στην μελέτη τους περιέγραψαν πρώτοι μία αύξηση στα επίπεδα ορού για την chemerin σε ασθενείς με ΙΦΝΕ συγκρινόμενοι με ΥΜ και ειδικότερα σε άρρενες ασθενείς με νόσο του Crohn συγκρινόμενοι με ΕΚ, αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, οι Muruganandan και συν. (322) στην μελέτη τους βρήκαν ότι απαλοιφή του γονιδίου της chemerin ή του υποδοχέα CMKLR1 σχετίζεται με αυξημένη οστεοβλαστική ικανότητα και αυξημένη συγκέντρωση σε μεταλλικά ιχνοστοιχεία στους επίμυες . Αυτή η δράση υποδηλώνει μια αρνητική επίδραση της chemerin στην οστεοβλαστογένεση, που είναι συμβατή με την δική μας μελέτη όπου τα επίπεδα ορού της chemerin ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ συγκρινόμενα με αυτά ΥΜ και σημαντικά συσχετιζόμενων με την οστεοπόρωση (323).

Συμπεράσματα

Αυξανόμενες ενδείξεις δείχνουν ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ λιπώδους ιστού και οστίτη ιστού μεταβάλλεται στις ΙΦΝΕ. Διάφοροι μηχανισμοί για την σχέση λίπους και οστού και τον πολύ σημαντικό ρόλο των λιποκυτταροκινών έχουν διερευνηθεί στον γενικό πληθυσμό και αξίζουν περαιτέρω διερεύνησης και σε πληθυσμούς ΙΦΝΕ. Ειδικά οι λιποκυτταροκίνες φαίνονται να παρεμβάλλονται σημαντικά στον οστικό μεταβολισμό επηρεάζοντας την ισορροπία ανάμεσα σε οστεοβλάστες και οστεοκλάστες. Καθώς η λίστα με τις λιποκυτταροκίνες συνεχώς αυξάνεται και προστίθενται καινούργιες (η τελευταία λέγεται ιρισίνη) , αποτελούν μια πρόκληση για έρευνα που προσδοκά να φωτίσει τον σύνθετο παθοφυσιολογικό δρόμο του οστικού μεταβολισμού σε ΙΦΝΕ, οδηγώντας σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Βαθύτερη γνώση της παθοφυσιολογίας της ενδοκρινικής λειτουργίας του λιπώδους ιστού θα είχε σαν αποτέλεσμα μια εξατομίκευση της θεραπευτικής στρατηγικής της οστεοπενίας και οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Στόχοι των κλινικών μελετών

Οι στόχοι των κλινικών μελετών στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν :

- Η καταγραφή των επιδημιολογικών, κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων, σχετικά με την οστεοπόρωση σε ασθενείς με ΙΦΕΝ, που παρακολουθούνται στη γαστρεντερολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου.
- Η εκτίμηση κινδύνου μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος σε ασθενείς με ΙΦΕΝ με την βοήθεια του FRAX score και σύγκριση ανάμεσα σε ασθενείς με νόσο Crohn και ελκώδους κολίτιδας.
- Εκτίμηση επίδρασης των λιποκυτταροκινών Chemerin, Visfatin, Vaspin στην οστική πυκνότητα σε ασθενείς με ΙΦΕΝ.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Επίπεδα ορού της chemerin, visfatin, vaspin σε σχέση με την οστική πυκνότητα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Πρόλογος

Αυξανόμενες ενδείξεις συνηγορούν ότι η παχυσαρκία προστατεύει ενάντια στην οστεοπόρωση στον γενικό πληθυσμό (324),(190),(152). Ο δείκτης μάζας σώματος σχετίζεται ανάστροφα με υψηλή συχνότητα καταγμάτων, ενώ η αυξημένη οστική πυκνότητα σχετίζεται με αυξημένο λιπώδη ιστό (324),(190),(152). Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι αυτοί οι συσχετισμοί θα μπορούσαν να βασίζονται σε μόρια με ορμονικού τύπου δράσεις που προκύπτουν απ'ευθείας από το λιπώδη ιστό και λέγονται λιποκυτταροκίνες (325). Οι πιο καλά μελετημένες είναι οι αντιπυονεκτίνη, λεπτίνη, γκρελίνη και ρεζιστίνη που επηρεάζουν την οστική πυκνότητα συμμετέχοντας σε πολλές διαφορετικές οδούς όπως ο TGF-β, RANKL/RANK, PPAR-γ, NELL-1, STAT (197), (210), (326), (264).

Οστεοπενία, οστεοπόρωση και αυξημένος κίνδυνος κατάγματος είναι συνηθισμένα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, αλλά υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με το ρόλο του λιπώδους ιστού και τις λιποκυτταροκίνες στην παθογένειά τους (326), (237), (193), (300). Υπάρχουν πολλές μελέτες με τις αντιπυονεκτίνες και τον ρόλο τους στις ΙΦΝΕ, όπως επίσης και με αντικείμενο την συσχέτισή τους με τα χαρακτηριστικά της νόσου, (259), (244), (248), (250), (265). Η πλειονότητα αυτών εντούτοις δεν παρέχει πληροφορίες για την οστική πυκνότητα των ασθενών. Σε μια προηγούμενη μελέτη, τα επίπεδα ορού της ghrelin σχετίστηκαν με χαμηλή οστική πυκνότητα, υποδηλώνοντας ένα ρόλο της ghrelin στον οστικό μεταβολισμό σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (327).

Πειραματικά δεδομένα σε αρουραίους υποδηλώνουν έναν σημαντικό ρόλο του υποδοχέα της chemerin CMKLR1 στην οστεοβλαστογένεση και επίσης μία ανασταλτική δράση στην οστεοκλαστογένεση (322), (29). Η visfatin επίσης φαίνεται να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών με έναν δόσοεξαρτώμενο τρόπο και επίσης να μπλοκάρει τον πολλαπλασιασμό των οστεοκλαστών με καταστολή RANK, NFATc1 και την έκφραση της καθεψίνης K (220). Πρόσφατα δεδομένα έδειξαν ότι η vaspin έχει μια δράση διπλού σπαθιού καθώς αναστέλλει την RANKL – επαγόμενη οστεοκλαστογένεση και προάγει την οστεοβλαστογένεση μέσω της αναστολής της απόπτωσης των οστεοβλαστών (317),(318). Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν ερευνήσουμε το ρόλο του λιπώδους ιστού και των αντιπυονεκτινών chemerin, visfatin, και vaspin στην εμφάνιση οστεοπόρωσης σε ΙΦΝΕ ασθενείς.

Ασθενείς και μέθοδοι

Αυτή η κλινική μελέτη πραγματοποιήθηκε στη Γαστρεντερολογική Κλινική του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Ηρακλείου στην Κρήτη ανάμεσα στον Φεβρουάριο του 2012 και τον Μάρτιο του 2013. 120 ασθενείς με ΙΦΝΕ και 98 υγιείς μάρτυρες

(YM) έδωσαν συγκατάθεση και συμπεριελήφθησαν στην μελέτη. Κριτήρια αποκλεισμού υπήρξαν : ύπαρξη οποιουδήποτε μεταβολικού νοσήματος που έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή στον οστικό μεταβολισμό όπως για παράδειγμα το σύνδρομο βραχέος εντέρου, κοιλιοκάκη, οποιουδήποτε είδους δυσλειτουργία θυρεοειδούς, ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, διάγνωση καρκίνου καθώς και χρήση διφωσφονικών και καλσιτονίνης. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ΙΦΝΕ ασθενών στην μελέτη παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Η εντόπιση της νόσου και η συμπεριφορά στην νόσο του Crohn και η έκταση της νόσου στην ΕΚ, ταξινομήθηκαν με βάση την ταξινόμηση του Μόντρεαλ(1). Η ενεργότητα της νόσου εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας τον κλινικό δείκτη CDAI για τους ασθενείς με νόσο του Crohn και CIA (clinical Index Activity) για ασθενείς με ΕΚ (328). Οι παράμετροι που καταγράφηκαν για όλους τους ασθενείς με ΙΦΝΕ στην έναρξη ήταν: ηλικία, φύλο, εντόπιση και βαρύτητα νόσου, διάρκεια νόσου, εμμηνόπαυση, φαρμακευτική αγωγή, λήψη αλκοόλ και κάπνισμα. Επιπρόσθετα, λιπώδης ιστός, αδύνατος ιστός, ολικό βάρος, CRP και επίπεδα ορού για chemerin, visfatin και vaspin εκτιμήθηκαν και καταγράφηκαν για όλους τους ασθενείς.

Μετρήσεις οστικής πυκνότητας

Η οστική πυκνότητα καταγράφηκε από το σύστημα Lunar Prodigy διπλής ενέργειας απορροφησιομετρίας (Lunar Prodigy, GE, USA) στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (O1-O4) καθώς και στον αυχένα του μηριαίου οστού. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.) χρησιμοποιήθηκαν για τον ορισμό οστεοπενικών και οστεοπορωτικών ασθενών: T score > -1 SD από κοινού και στην οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης και στον αυχένα μηριαίου θεωρείται φυσιολογική οστική πυκνότητα. T score ανάμεσα σε -1 και -2.5 SD είτε στην οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης είτε στον αυχένα του μηριαίου θεωρείται οστεοπενία, και T score < -2.5 SD είτε στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης είτε στον αυχένα του μηριαίου θεωρείται οστεοπόρωση. Η ολόσωμη σάρωση αναλύθηκε από το πρόγραμμα enCore που είναι προφορτωμένο στο Lunar Prodigy. Το πρόγραμμα αυτό παρέχει ακριβείς πληροφορίες της σωματικής κατανομής: λιπώδης ιστός, αδύνατος ιστός, συνολικό βάρος σώματος.

Εργαστηριακός έλεγχος

Δείγματα αίματος ελήφθησαν από όλους τους ασθενείς και 98 YM το πρώι μετά από ολονύχτια νηστεία . Τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν (3500 χ) για 15 λεπτά και αποθηκεύτηκαν στους -80 ° C. Η ELISA (ένζυμο εξαρτώμενη ανοσοαπορροφητική δοκιμασία) πραγματοποιήθηκε για να καθορισθεί τα επίπεδα των λιποκυτταροκινών chemerin (Millipore 8820, Single Oak Drive, Temecula, CA, USA), visfatin(Phoenix, Pharmaceuticals, 30 Beach Road Burlingame, CA,USA) και vaspin (Cayman, Cayman Chemical Company, 1180 East Ellsworth Road, Ann Arbor, MI, USA) στον ορό των ασθενών σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών με ΙΦΝΕ

Ασθενείς	EK	NC	σύνολο
Αριθμός	52	68	120
Μέση ηλικία (χρ)(±SD)	50.2±17.2	44.62±14.7	47.41 ±16.1
Άρρενες	29	35	64
Θήλεα	23	33	56
Ενεργοί	17	13	30
Μη ενεργοί	35	55	90
Μέση διάρκεια νόσου (χρ)(±SD)	10.9±7.2	9.45±9.6	10.1±8.4
Καπνιστές	14	28	42
Μη καπνιστές	33	32	65
Πρώην καπνιστές	5	8	13
Εντόπιση νόσου			
Πρωκτίτιδα (EK)/Ειλεός (NC)	11	21	
Αριστερής εντόπισης			
κολίτιδα(EK)/Crohn στον κόλον (NC)	21	16	
Εκτεταμένη κολίτιδα (EK)/ειλεός +κόλον (NC)	20	27	
Ανώτερο πεπτικό +ειλεός και/ή κόλον		4	
Συμπεριφορά νόσου (NC)			
Φλεγμονώδης		29	
Στενωτική		19	
Συριγγοποιός		20	
Θεραπεία κατά την διάρκεια της μελέτης			
Βουτεσονίδη		9	
Στεροειδή	14	16	30
Αντι- TNF-α	8	35	43
Ανοσοκατασταλτικά	3	15	18
Λήψη αλκοόλ			
3 ή περισσότερες αλκοολικές μονάδες/ημέρα	4	1	5
Όχι λήψη	32	37	69
Περιοδικά	16	30	46
Ιστορικό κατάγματος	10	13	23

Στατιστική ανάλυση

Το τεστ Kolmogorov Smirnov χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί η κανονικότητα των δεδομένων. Τα δεδομένα απεικονίστηκαν με ραβδογράμματα. Συγκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων πραγματοποιήθηκαν με βάση το t-τεστ ή το Mann – Whitney U-test ενώ οι συγκρίσεις ανάμεσα σε υποομάδες έγιναν με την

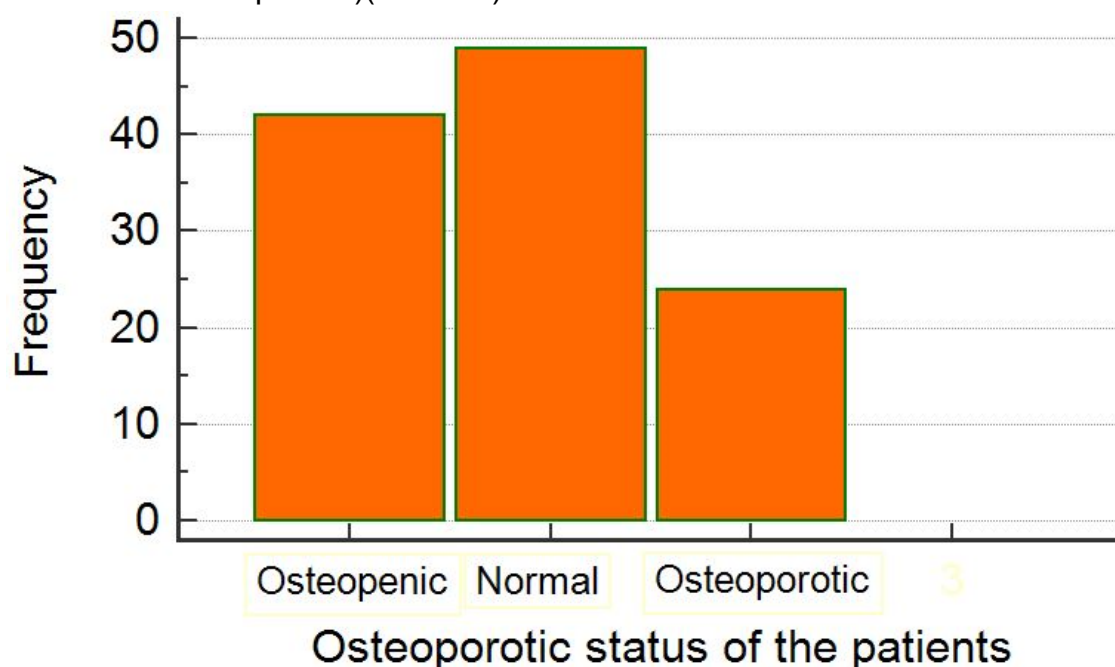
ANOVA. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο 0.05 . Η σχέση ανάμεσα στην παρουσία οστεοπόρωσης και στα χαρακτηριστικά των ΙΦΝΕ ασθενών εξετάστηκε με μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική λογιστική διαβαθμισμένη ανάλυση. Στο τελικό μοντέλο, η εξηρημένη μεταβλητή ήταν η παρουσία οστοπόρωσης και οι μεταβλητές ήταν αυτές με σημαντικότητα <0.1 στην μονοπαραγοντική ανάλυση . Όλη η στατιστική επεξεργασία έγινε με το MedCalc λογιστικό πακέτο (MedCalc Software, Belgium).

Επιτροπή ελέγχου

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την τοπική επιτροπή ελέγχου (αριθμός πρωτοκόλλου 11247/25-09-2012) σύμφωνα με τις αρχές της συνθήκης του Ελσίνκι (1997). Μια γραπτή συγκατάθεση αποκτήθηκε από κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Αποτελέσματα

Μειωμένη οστική πυκνότητα βρέθηκε σε 73 ασθενείς με ΙΦΝΕ (62%), από τους οποίους 48 (42%) είχαν οστεοπενία και 26 (23%) οστεοπόρωση. Οι οστεοπορωτικοί ασθενείς είχαν σημαντικά μειωμένο ολικό λιπώδη ιστό (19501.3 ± 8085.2 γρ) σε σχέση με τους οστεοπενικούς ασθενείς (23089.2 ± 9939.9 γρ) και με ασθενείς με φυσιολογική οστική πυκνότητα (28410 ± 10692 γρ) (OR:0.89, 95%CI 0.83-0.95 $p=0.01$)(εικόνα 1).



Εικόνα 1. Συχνότητα οστεοπόρωσης στους ασθενείς με ΙΦΝΕ

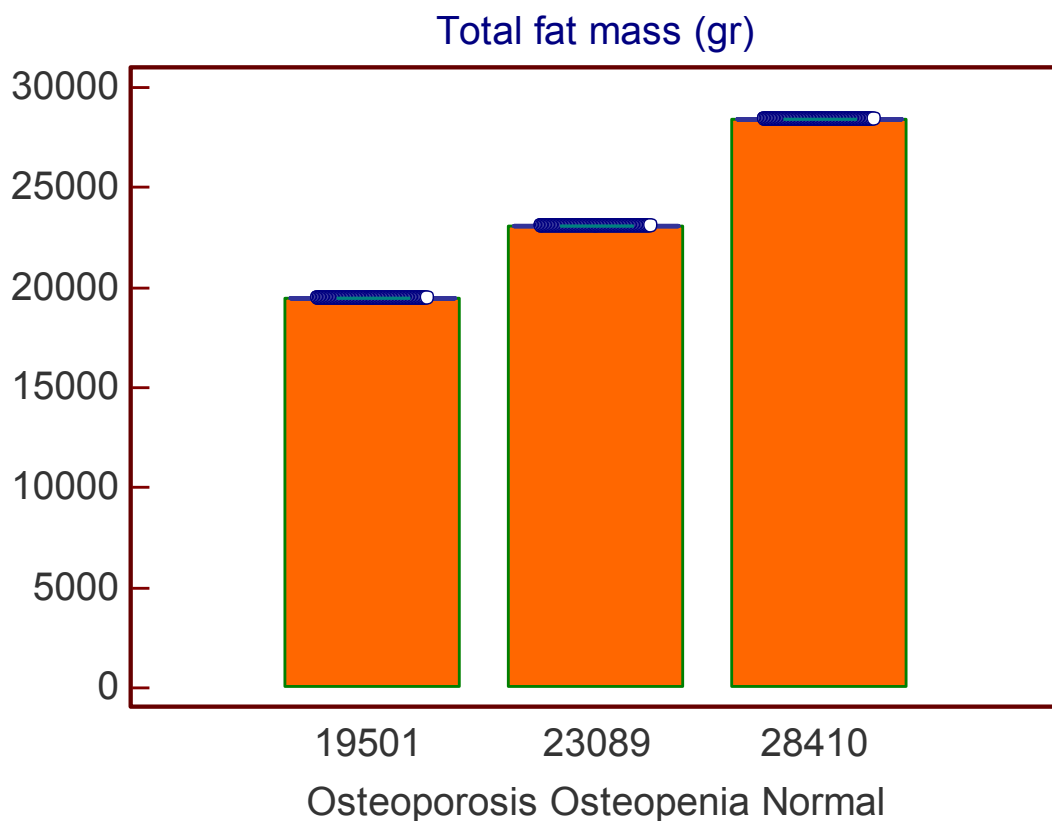
Η οστεοπόρωση στο μηριαίο οστό έδειξε σημαντικές συσχετίσεις με την ηλικία (OR 1.04, 95%CI 1.01-1.07, $P=0.0059$), ολικό λιπώδη ιστό (OR 0.92, 95%CI 0.84-0.99, $P=0.01$) και δείκτη μάζας σώματος BMI (OR 0.86, 95 %CI

0.75-0.99, P=0.0376). Σημαντική αν και οριακή συσχέτιση παρατηρήθηκε ανάμεσα στον σωματικό λιπώδη ιστό και στην οστεοπόρωση συνολικά (OR 0.99, 95%CI 0.99-0.99, P=0.045). Το οστεοπορωτικό status των ασθενών με ΙΦΝΕ δεν φάνηκε να επηρεάζεται από την εντόπιση της νόσου, είδος και διάρκεια αυτής, λήψη αλκοόλ και ενεργό κάπνισμα καθώς και από το φύλο αναφέροντας τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών. (πίνακας 2)

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά ασθενών με ΙΦΝΕ σε σχέση με την οστική πυκνότητα

Μεταβλητές	Φυσιολογική οστική πυκνότητα N=47 (39%)	Οστεοπενικοί N=48 (40%)	Οστεοπορωτικοί N=25 (21%)	P-value
Μέση ηλικία (μ.ο.± SD)	43.4±13.3	48.4± 16.3	49.5±16.0	0.016
Φύλο Θήλυ, N (%)	18 (38%)	35 (72%)	13 (52%)	0.817
Τύπος Νόσου NC, N (%)	25 (53%)	25 (52%)	18 (72%)	0.38
Μέση διάρκεια νόσου (μήνες±SD)	108± 80	120±104	78±135	0.795
Κατανάλωση αλκοόλ N (%)	1 (2%)	5 (10%)	4 (16%)	0.507
Ενεργοί καπνιστές N (%)	18 (38%)	12 (25%)	12 (48%)	0.572
BMI (μ.ο. ±SD)	27.4±5.9	25.8± 5.3	23.3±4.7	0.029
Ολικός λιπώδης ιστός (γρ±SD)	28410±10692	23089.2±9939.9	19501.3±8085.2	0.01
Ολικός μη λιπώδης ιστός(γρ±SD)	47243±9681	46629±8984	44094±9903	0.105

Τα επίπεδα ορού για την chemerin ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ εν συγκρίσει με ΥΜ και εμφάνισαν σημαντική συσχέτιση με την οστεοπόρωση. Όπως φαίνεται και στην εικόνα 2,

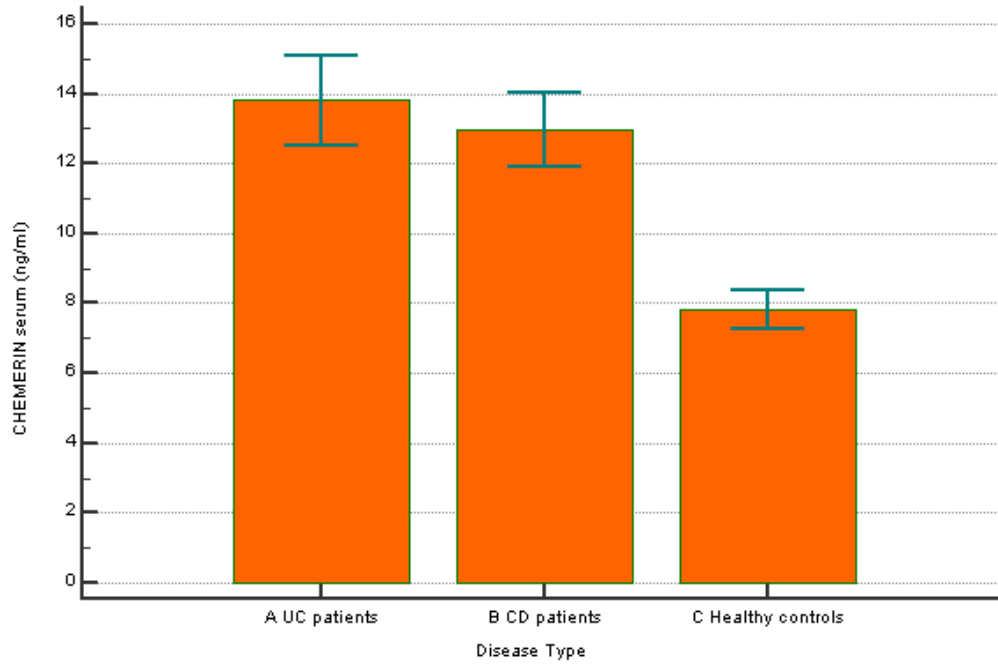


Εικόνα 2. Σχέση λιπώδους ιστού με οστεοπορωτικό status ασθενών με ΙΦΝΕ

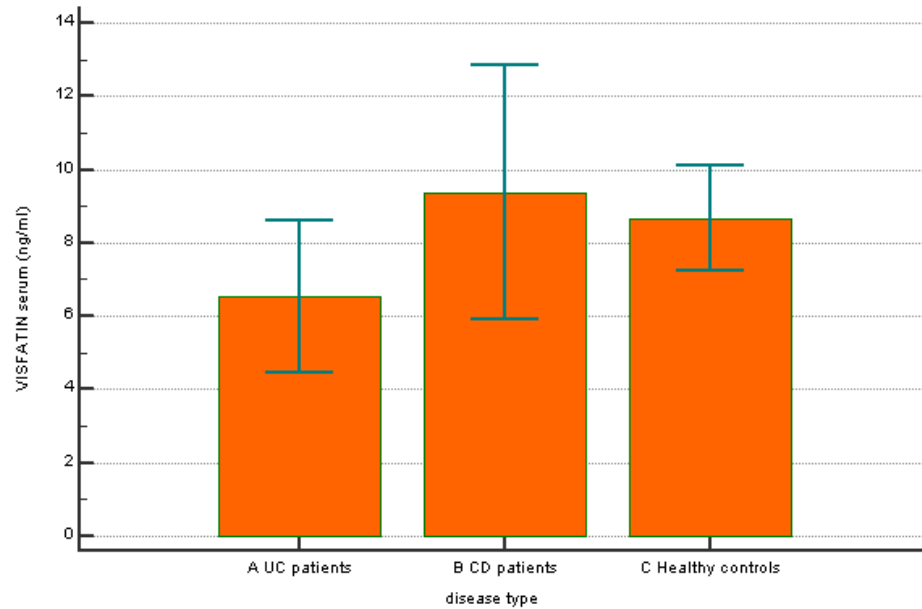
τα μέσα επίπεδα ορού για την chemerin ήταν $13.67.1 \pm 5.8$ ng/mL σε ασθενείς με νόσο του Crohn, 13.9 ± 4.3 ng/mL σε ασθενείς με ΕΚ και 7.8 ± 2.6 ng/mL σε ΥΜ (OR 0.95, 95%CI 0.93-0.98, $P < 0.0001$). Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές για τα επίπεδα ορού visfatin και vaspin ανάμεσα σε ΙΦΝΕ ασθενείς και ΥΜ (εικόνες 3 και 4) ($P = 0.76$ and $P = 0.162$, αντίστοιχα).

Τα επίπεδα ορού της visfatin ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με νόσο του Crohn σε σχέση με ασθενείς που είχαν ΕΚ (9.3 ± 14.01 vs. 6.5 ± 7.2 ng/mL, OR 0.86, 95%CI 0.80 -0.92, $P = 0.039$). Επιπλέον, τα επίπεδα ορού της chemerin και της vaspin ήταν παρόμοια ανάμεσα σε άρρενες και θήλεα ή μεταξύ ασθενών με νόσο του Crohn και ΕΚ, όπως επίσης και οποιαδήποτε άλλη παράμετρος όπως χαρακτηριστικά της νόσου και παράμετροι λιπώδη και αδύνατου ιστού.

Δεν υπήρξαν σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα σε chemerin, visfatin, vaspin με CRP, BMI, ηλικία. Η οστεοπόρωση στο μηριαίο οστό έδειξε σημαντικές συσχετίσεις με τα επίπεδα ορού της chemerin (OR 0.78, 95%CI 0.63-0.97 $P = 0.02$). Τα επίπεδα ορού της visfatin συσχετίστηκαν ισχυρά με την οστεοπόρωση στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (OR 0.78, 95%CI 0.63-0.97, $P = 0.026$) αλλά όχι με την οστεοπόρωση στον αυχένα του μηριαίου (OR 0.87, 95%CI 0.71-1.06, $P = 0.18$). Εν τέλει, δεν υπήρξαν σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στην vaspin και σε οποιαδήποτε από τις παραμέτρους που συμπεριελήφθησαν στην μελέτη όπως χαρακτηριστικά της νόσου, λιπώδης ιστός αδύνατος ιστός και οστική πυκνότητα.

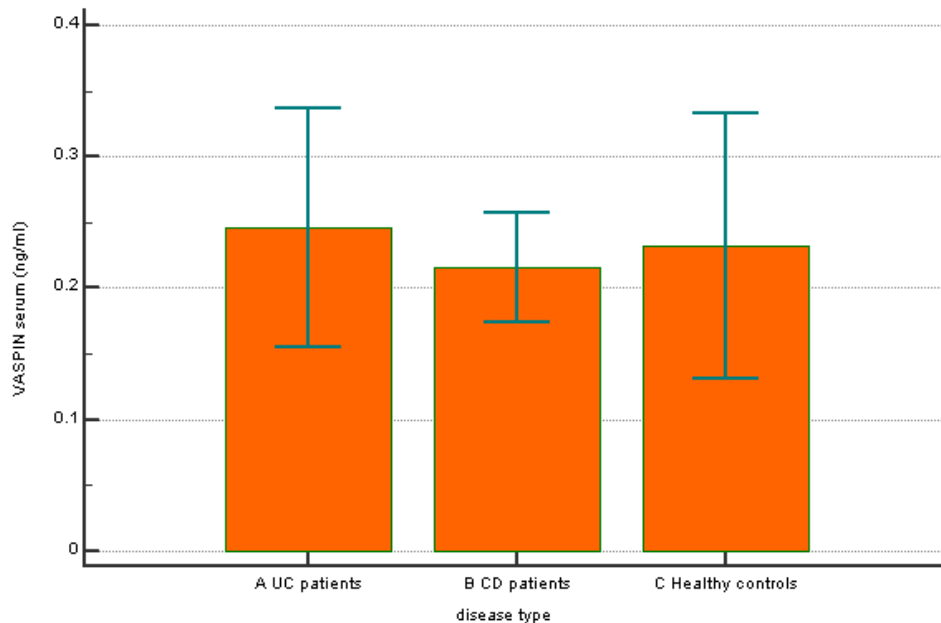


Εικόνα 3. Επίπεδα chemerin στον ορό σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και ΥΜ



Εικόνα 4. Επίπεδα ορού visfatin στον ορό σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και ΥΜ

Συνομηύσεις: ΙΦΝΕ: Ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα εντέρου, ΥΜ: Υγιείς Μάρτυρες.



Εικόνα 5. Επίπεδα ορού vaspin σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και ΥΜ

Ο πίνακας 3 δείχνει την μονοπαραγοντική λογιστική παλίνδρομη ανάλυση που απεικονίζει την σχέση ανάμεσα στην παρουσία της οστεοπόρωσης και συγκεκριμένα χαρακτηριστικά και παράμετροι του πληθυσμού ΙΦΝΕ που περιλαμβάνονται. Ηλικία (OR 1.04, 95%CI 1.01-1.07, P= 0.0059), Ολικός λιπώδης ιστός (OR 0.99, 95%CI 0.99-0.99, P=0.045), εμμηνόπαυση (OR 18.64, 95%CI 2.15-162.02, P=0.008) , και επίπεδα ορού για visfatin (OR 0.81, 95%CI 0.67-0.96, P=0.021) και chemerin (OR 0.79, 95%CI 0.67-0.93, P=0.0057), έδειξαν μια ισχυρή συσχέτιση με την οστεοπόρωση. Ο λιπώδης ιστός των άνω και κάτω άκρων (OR 0.99, 95%CI 0.99-1.01, P=0.124, OR 0.99 95%CI 0.99-1.01 P=0.36 respectively), καθώς και ο λιπώδης ιστός του κορμού (OR 0.99, 95%CI 0.99-1.00, P=0.112) δεν εμφάνισαν σημαντική συσχέτιση με την οστεοπόρωση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Καμία από τις παραμέτρους του αδύνατου ιστού, τα επίπεδα ορού της vaspin, φύλο, είδος της νόσου, διάρκεια της νόσου, κάπνισμα, λήψη αλκοόλ και φαρμακευτική αγωγή δεν είχαν καμία επίδραση στο συνολικό οστεοπορωτικό status στον υπό μελέτη πληθυσμό.

Πίνακας 3. Μονοπαραγοντική λογιστική παλίνδρομη ανάλυση ανάμεσα σε οστεοπόρωση και ειδικές παραμέτρους του υπο εξέταση πληθυσμού ΙΦΝΕ.

Μεταβλητή	OR (95% CI)	P-τιμή
Ηλικία	1.04 (1.01 - 1.07)	0.0059
BMI	0.92 (0.84 - 1.01)	0.082
Αντι-TNF-α	0.97 (0.38 - 2.46)	0.95
CRP	0.92 (0.67 - 1.27)	0.61
Φύλο	0.69 (0.28 - 1.71)	0.43

Τύπος νόσου	2.02 (0.76 - 5.37)	0.16
Εντόπιση νόσου	1.19 (0.92 - 1.54)	0.18
Διάρκεια νόσου	1.00 (0.99 - 1.01)	0.75
Ενεργότητα νόσου	0.81 (0.29 - 2.26)	0.68
Λήψη πρεδνιζόνης	0.69 (0.21 - 2.25)	0.54
Αλκοόλ	2.61 (0.41 - 16.57)	0.31
Εμμηνόπαυση	18.64 (2.15 - 162.02)	0.008
Ενεργό κάπνισμα	1.07 (0.42 - 2.72)	0.89
Ολικός λιπώδης ιστός	0.99 (0.99 - 0.99)	0.045
Λιπώδης ιστός άνω άκρων	0.99 (0.99 - 1.001)	0.124
Λιπώδης ιστός κάτω άκρων	0.99 (0.99 - 1.01)	0.36
Λιπώδης ιστός κορμού	0.99 (0.99 - 1.00)	0.112
Ολικός αδύνατος (lean) ιστός	1.00 (0.99 - 1.01)	0.50
Αδύνατος ιστός άνω άκρων	1.00 (0.99 - 1.01)	0.71
Αδύνατος ιστός κάτω άκρων	1.00 (0.99 - 1.01)	0.49
Επίπεδα ορού chemerin (ng/mL)	0.79 (0.67 - 0.93)	0.0057
Επίπεδα ορού visfatin (ng/mL)	0.81 (0.67 - 0.96)	0.021
Επίπεδα ορού vaspin (ng/mL)	0.75 (0.10 - 5.66)	0.78

Πίνακας 4. Πολυπαραγοντική λογιστική παλίνδρομη ανάλυση για τον καθορισμό παραγόντων που επηρεάζουν την οστεοπόρωση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Μεταβλητή	Odds ratio (95% CI)	P-τιμή
Ηλικία	1.04 (1.01 - 1.08)	0.02
BMI	0.89 (0.79 - 1.01)	0.06
Ολικός λιπώδης ιστός	1.00 (0.99 - 1.01)	0.88
Επίπεδα ορού chemerin	0.83 (0.70 - 0.98)	0.03
Επίπεδα ορού visfatin	0.78 (0.63 - 0.97)	0.02

Ο πίνακας 4 απεικονίζει τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής λογιστικής παλίνδρομης ανάλυσης για να καθορισθούν οι παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν το οστεοπορωτικό status των ασθενών με ΙΦΝΕ, λαμβάνοντας υπόψιν κάθε ισχυρή συσχέτιση από την μονοπαραγοντική ανάλυση. Μια σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα ορού της visfatin (OR 0.78, 95%CI 0.63-0.97, P=0.02), ηλικίας (OR 1.04, 95%CI 1.01-1.08, P=0.02) και οστεοπόρωσης παρατηρήθηκε. Λιγότερο δυνατή αλλά στατιστικώς σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε επίσης και για τα επίπεδα ορού της chemerin (OR 0.83, 95%CI 0.70-0.98, P=0.03). Δεν βρέθηκαν επιπρόσθετα συμπεράσματα από την πολυπαραγοντική ανάλυση.

Συζήτηση

Αυτή η μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα ορού της chemerin είναι σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σύγκριση με αυτά ασθενών με ΕΚ. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε συμφωνία με προηγούμενες δημοσιευμένες μελέτες (265) (329). Επιπρόσθετα, βρήκαμε ότι για πρώτη φορά μια σημαντική ανεξάρτητη θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα ορού της visfatin ή της chemerin και την παρουσία της οστεοπόρωσης σε πληθυσμό ΙΦΝΕ. Η σωματική κατανομή έχει προταθεί από προηγούμενες μελέτες ως ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της οστικής πυκνότητας σε πληθυσμούς ΙΦΝΕ (325) (330). Εντούτοις, στην μελέτη μας, από κοινού λιπώδης και αδύνατος ιστός δεν σχετίστηκαν ανεξάρτητα με την παρουσία οστεοπόρωσης.

Η visfatin είναι μια νέα λιποκυτταροκίνη γνωστή ως ενισχυτικός παράγοντας αποικίας προ Β κυττάρων (pre-B colony enhancing factor PBEF) ή RNA τρανσφεράση νικοτιναμιδικού φωσφορικού οξέος (nicotinamide phosphoric acid RNA transferase - Nampt), που παράγεται κυρίως από τον σπλαχνικό λευκό λιπώδη ιστό. In vitro μελέτες έδειξαν ότι προάγει την οστεοβλαστογένεση μέσω 2 κυρίων οδών: Πρώτον, μπορεί να μπλοκάρει την RANKL επαγόμενη οστεοκλαστογένεση με ένα δοσοεξαρτώμενο τρόπο καταστέλλοντας την RANKL, NFATc1 και την έκφραση της καθεψίνης K (313), και δεύτερον να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών με ένα ινσουλινοεξαρτώμενο τρόπο (312). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας από την πολυπαραγοντική ανάλυση, βρήκαμε ότι τα επίπεδα visfatin στον ορό είχαν θετική συσχέτιση με το οστεοπορωτικό status των ασθενών με ΙΦΝΕ, γεγονός που φωτογραφίζει έναν σημαντικό ρόλο της visfatin στον παθογενετικό μηχανισμό της ομοιόστασης του οστού, αποτελέσματα που είναι σε συμφωνία με την μελέτη του Moschen και συν (327) η οποία επίσης είχε διενεργηθεί σε ΙΦΝΕ πληθυσμό. Βρήκαμε επίσης ότι τα επίπεδα visfatin στον ορό είναι υψηλότερα σε ασθενείς με νόσο του Crohn σε σχέση με αυτά των ασθενών με ΕΚ, γεγονός που αναδεικνύει έναν πιο σημαντικό ρόλο της visfatin στην νόσο του Crohn σε σχέση με την ΕΚ, κάτι που φανερώνει και την διαφορετικότητα της παθογένειας των δυο νοσημάτων. Θα πρέπει να σημειωθεί εντούτοις, ότι κλινικές μελέτες στον γενικό πληθυσμό απέτυχαν να δείξουν λοιπές σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα σε οστική πυκνότητα και επίπεδα visfatin στον ορό των ασθενών (303) (314) (315). Μεγαλύτερες μελέτες

απαιτούνται για να τεκμηριωθεί και να διευκρινισθεί περαιτέρω ο ρόλος της visfatin σε ασθενείς με οστεοπόρωση είτε με ΙΦΝΕ είτε στον γενικό πληθυσμό.

Η chemerin είναι μια άλλη νέα λιποκυτταροκίνη που εμπλέκεται στην ρύθμιση της οστεογένεσης και λιπογένεσης (322) (331) (332). Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι οι οστεοβλάστες και τα λιποκύτταρα μοιράζονται έναν κοινό πρόγονο, τα μεσεγχυματικά στελεχιαία κύτταρα BIBL. In vitro μελέτες έδειξαν ότι καταστολή της chemerin ή του υποδοχέα CMKLR1 αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λιποκυττάρων και βελτιώνει την σύνθεση των οστεοβλαστών ενώ ταυτόχρονα μπλοκάρει την οστεοκλαστογένεση διαμέσου της PPAR γ οδού (322). Στην μελέτη μας βρήκαμε ότι η chemerin ορού σχετίζεται ισχυρά με την οστεοπόρωση και στην οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης και στον αυχένα του μηριαίου οστού στην μονοπαραγοντική ανάλυση και επίσης ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έδειξαν αυξημένα επίπεδα ορού chemerin σε σύγκριση με τους ΥΜ. Μετά την προσαρμογή των δεδομένων βάσει ηλικίας, BMI, και παραμέτρων λιπώδους ιστού η συσχέτιση ανάμεσα στην οστεοπόρωση και στα επίπεδα ορού της chemerin αδυνάτισε αλλά παρέμεινε στατιστικώς σημαντική ($P=0.0039$). Αυτό είναι σε συμφωνία με την μελέτη του Jing και συν. (333) στον γενικό πληθυσμό αν και στην δική τους πολυπαραγοντική μελέτη η συσχέτιση ανάμεσα στην οστεοπόρωση και την chemerin εξαφανίστηκε. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που εξετάζει την επίδραση των επιπέδων της chemerin στον ορό σε σχέση με την οστεοπόρωση σε πληθυσμό ΙΦΝΕ.

Η vaspin είναι ένας αναστολέας πρωτεάσης της σερίνης που προέρχεται από το σπλαχνικό λιπώδη ιστό και η δράση του έχει διατυπωθεί η άποψη ότι λαμβάνει χώρα διαμέσου ινσουλινο-μιμητικής δράσης κυρίως εξαιτίας της αναστολής της καλλικρεΐνης 7 (334). In vitro μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση ανασυνδυασμένης vaspin σε ποντίκια βελτίωσε την ευαισθησία της ινσουλίνης και την ανοχή σε γλυκόζη(335). Αναστολή της RANKL-επαγόμενης οστεοκλαστογένεσης με ταυτόχρονη ενεργοποίηση πολλαπλών οδών κινασών με αντιαποπτωτικά αποτελέσματα στους ανθρώπινους οστεοβλάστες έχει προταθεί ως η δράση της vaspin στην ο,οιόσταση του οστού (317). Στην μελέτη μας δεν βρήκαμε καμία συσχέτιση ανάμεσα σε vaspin και οστική πυκνότητα, γεγονός που είναι σε συμφωνία με την μελέτη του Assadi και συν. (336) στον γενικό πληθυσμό.

Η μελέτη μας δεν πέτυχε να αποδείξει μια συσχέτιση ανάμεσα στη χρήση στεροειδών, ενεργότητα νόσου και οστεοπόρωσης όπως θα αναμενόταν. Σχετικά με τα στεροειδή, δεν ποσοτικοποιήσαμε τη χρήση στεροειδών (στο ερωτηματολόγιο η επιλογή ήταν ναι ή όχι). Μια πιο λεπτομερής προσέγγιση πιθανότατα να έλυne το πρόβλημα. Επίσης δεν βρήκαμε συσχέτιση ανάμεσα στην ενεργότητα της νόσου και στην οστεοπόρωση, γεγονός που πιθανότατα οφείλεται στην στο γεγονός ότι η οστεοπόρωση είναι μια χρόνια διεργασία που οδηγεί σε απώλεια οστικής πυκνότητας σε αντίθεση με την φύση της νόσου με περιόδους έξαρσης και ύφεσης. Η μελέτη μας έχει αρκετούς περιορισμούς. Ένας περιορισμός της μελέτης μας είναι το γεγονός ότι οι λιποκυτταροκίνες μετρήθηκαν στον ορό και όχι στο μικροπεριβάλλον του οστίτη ιστού, κάτι που φαίνεται να είναι πιο σημαντικό για την ομοίωση σε επίπεδο οστού (337). Επιπρόσθετα, ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν συγχρονικός (cross sectional) , δηλαδή έγινε για μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο και έτσι λάθη στην επιλογή των ασθενών δεν

μπορούν να αποκλεισθούν. Μελλοντικές έρευνες στην παρακολούθηση των ασθενών και επιβεβαίωση και από άλλες βασισμένες σε πληθυσμό μελέτες είναι αναγκαία να αποδείξει την ακρίβεια και την δυναμική των αποτελεσμάτων μας.

Εν κατακλείδει, βρήκαμε ότι τα επίπεδα ορού της chemerin ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σύγκριση με ΥΜ. Επιπρόσθετα, visfatin και chemerin ορού αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου επηρεάζοντας την οστική πυκνότητα τόσο στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, όσο και στον αυχένα του μηριαίου οστού. Θα μπορούσε να προκύψει σαν συμπέρασμα ότι η visfatin και η chemerin είναι δύο μόνο από τους πολλούς ανεξερεύνητους παράγοντες που συμμετέχουν στην ανάπτυξη της οστεοπόρωσης. Μεγάλες κλινικές μελέτες απαιτούνται για να εκτιμηθεί ο δυναμικός ρόλος αυτών των πεπτιδίων στην ομοιόσταση του οστού και να ξεκαθαρίσει αν θα μπορούσαν να αποτελέσουν χρήσιμους δείκτες στον ορό ή ακόμη και θεραπευτικούς στόχους στο μέλλον.

Αυξημένος κίνδυνος κατάγματος με βάση τον αλγόριθμο εκτίμησης κινδύνου κατάγματος σε Έλληνες ασθενείς με νόσο του Crohn.

Εισαγωγή

Είναι ευρέως γνωστό ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν χαμηλή οστική πυκνότητα και βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο κατάγματος. Η συνολική πιθανότητα καταγμάτων είναι 40% μεγαλύτερη σε ΙΦΝΕ από τον γενικό πληθυσμό και αυξάνει με την ηλικία (179) (177) (104) (175). Ο παθογενετικός μηχανισμός της οστεοπόρωσης σε ΙΦΝΕ ασθενείς είναι μόνο μερικά γνωστές. Πιθανές αιτίες είναι : Χρόνια φλεγμονή, έλλειψη βιταμίνης D, λήψη στεροειδών, έλλειψη φυλετικών ορμονών, ανωμαλίες στην ομοιοστάση του ασβεστίου, κάπνισμα, και χαμηλός δείκτης μάζας σώματος (BMI) (338) (117) (339). Η λήψη στεροειδών σχετίζεται με αναστολή της οστεοβλαστογένεσης και προαγωγή της απόπτωσης των οστεοβλαστών, γεγονός που οδηγεί σε σημαντική ελάττωση οστικής πυκνότητας. Φτωχό θρεπτικό status και δυσαπορρόφηση (ειδικά επηρεάζοντας vitamin D, vitamin K, και ομοιοστάση Ca), κοινά προβλήματα σε ΙΦΝΕ, σχετίζονται με νεφρική επαναρρόφηση ασβεστίου και οστική επαναρρόφηση. Υπάρχουν δεδομένα ότι διαμεσολαβητές που εμπλέκονται στην χρόνια φλεγμονή, όπως TNF- α , IL-1, IL-6, IFN - γ , RANKL υποδοχέας ή οστεοπρωτογερίνη ρυθμίζουν την αναδιαμόρφωση του οστού, ενεργοποιούν τους οστεοκλάστες και τελικά συντελούν στην ανάπτυξη της οστεοπόρωσης (338) (117).

Η πιο κοινή και ευρέως διαδεδομένη τεχνική για την εκτίμηση κινδύνου κατάγματος στην καθημερινή πρακτική είναι η μέθοδος απορροφησιομετρίας ακτίνων X διπλής ενέργειας (DEXA). Αυτή η μέθοδος μετράει την οστική πυκνότητα κυρίως στον αυχένα της κεφαλής του μηριαίου οστού και στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Οι μετρήσεις εκφράζονται σαν z-score, αντανakλώντας τον αριθμό των σταθερών αποκλίσεων (standard deviations SD's) πάνω ή κάτω από το μέσο όρο για έναν ώριμο πληθυσμό και το T-score, αντανakλώντας τον αριθμό των σταθερών αποκλίσεων (standard deviations SD's) πάνω ή κάτω από το μέσο όρο για έναν νεαρό πληθυσμό (131). Υπάρχουν δεδομένα ότι η μειωμένη οστική πυκνότητα δεν είναι ευθέως ανάλογη με τον κίνδυνο κατάγματος και ότι τα περισσότερα κατάγματα συμβαίνουν σε ανθρώπους με ένα T score πάνω από το συμβατικό όριο (236) (235). Η συσχέτιση ανάμεσα σε οστική πυκνότητα και κίνδυνο κατάγματος αμφισβητείται σε πολλούς διαφορετικούς ειδικούς πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένου και τα ΙΦΝΕ (340) (105) (176) (106), κάτι που υποδηλώνει την ανάγκη να συμπεριλάβουμε περισσότερους παράγοντες από την οστική πυκνότητα πριν την έναρξη οποιασδήποτε αντιοστεοπορωτικής αγωγής (178).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) έχει πρόσφατα αναπτύξει ένα αλγόριθμο εκτίμησης κινδύνου οστικού κατάγματος (FRAX) βασισμένο σε κλινικούς παράγοντες κινδύνου με ή χωρίς την μέτρηση οστικής πυκνότητας. Ο αλγόριθμος αυτός βασίζεται σε μετα-αναλύσεις από πληθυσμιακές μελέτες κοορτής και παρέχει δυο κύρια αποτελέσματα: Πρώτον, την δεκαετή πιθανότητα ενός μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος (σπονδυλική στήλη, ισχίο, βραχίονας ή ώμος) και δεύτερον την δεκαετή πιθανότητα ενός κατάγματος ισχίου μόνο. Ο αλγόριθμος είναι διαθέσιμος στο διαδικτυακό τόπο: <http://>

www.shef.ac.uk/FRAX/index. Η εταιρία που εκδίδει την κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης (NOGG) συνιστά την χρήση του FRAX για να ορίσει τιμές για φαρμακευτική αγωγή και την αναγκαιότητα για DEXA σε ασθενείς με οστεοπόρωση (96, 341).

Ο σκοπός μας ήταν να εκτιμήσουμε την ακρίβεια του προ-οστικής πυκνότητας FRAX score σε Έλληνες ασθενείς με ΙΦΝΕ έτσι ώστε να αναγνωρισθεί η ομάδα των ασθενών που χρειάζονται φαρμακευτική αγωγή ή DEXA. Επίσης, εκτιμήσαμε και συγκρίναμε τον κίνδυνο οστικού κατάγματος σε ασθενείς με νόσο του Crohn (NC) και ελκώδη κολίτιδα (EK).

Μέθοδοι

Ασθενείς

Εκτιμήσαμε το FRAX score με και χωρίς οστική πυκνότητα σε 134 ασθενείς κατόπιν συγκατάθεσης που υπεβλήθησαν σε DEXA από τον Ιανουάριο του 2007 έως το Μάρτιο του 2012 στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Ηρακλείου στην Κρήτη. Τα ακόλουθα κριτήρια αποκλεισμού εφαρμόστηκαν : Ηλικία κάτω από 18 χρονών, κοιλιοκάκη, σακχαρώδης διαβήτης, συνυπάρχουσα ηπατική ή νεφρική νόσος, υπογοναδισμός, διαταραχές θυρεοειδούς ή παραθυρεοειδών. Η ταξινόμηση κατά Montreal χρησιμοποιήθηκε για τους ασθενείς με νόσο Crohn και EK αντίστοιχα (342). Η ενεργότητα της νόσου του Crohn εκτιμήθηκε από τον δείκτη CDAI (343), ενώ για τους ασθενείς με EK χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης CIA (Colitis Index Activity) (328). Μια γραπτή συγκατάθεση αποκτήθηκε από όλους τους ασθενείς και το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την επιτροπή του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου.

Στην μελέτη αυτή καταγράψαμε ηλικία, φύλο, δείκτη μάζας σώματος (BMI), τύπο, εντόπιση και βαρύτητα της νόσου, φαρμακευτική αγωγή, κάπνισμα και λήψη αλκοόλ, εμμηνόπαυση και λήψη στεροειδών κατά την τρέχουσα περίοδο αλλά και στο παρελθόν. Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την χρονική περίοδο της DEXA παρουσιάστηκαν στον πίνακα 1. 28 ΙΦΝΕ ασθενείς (13EK, 15 NC, 20.9%) ήταν κάτω από θεραπεία με κορτικοειδή και 73 (29EK, 44NC, 54.5%) με προηγούμενο ιστορικό θεραπείας με κορτικοειδή συμπεριελήφθησαν επίσης στην μελέτη. Ο μέσος αριθμός των κύκλων των κορτικοειδών ήταν 4.8 ± 3.1 , ενώ η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 21.7 ± 14.8 μήνες .

Η οστική πυκνότητα καταγράφηκε από στο σύστημα οστικής πυκνομετρίας Lunar Prodigy Pro της General Electric που είναι εγκατεστημένο στο ΠαΓΝΗ. Αποτελείται από λυχνία παραγωγής ακτίνων -X δυο ενεργειών (35 και 70 keV, με παρεμβολή k-edge φίλτρου Sm) σε συνδυασμό με διάταξη ψηφιακών ανιχνευτών CZT (Cadmium-Zinc-Telluride). Η παραγόμενη δέσμη ακτινοβολίας είναι λεπτή τύπου βεντάλιας (narrow-angle fan beam) με γωνία $4,5^{\circ}$.

Μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στις παρακάτω ανατομικές περιοχές:

- στην οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης (ΣΣ)
- στο αριστερό και δεξί μηριαίο οστό.

Οι τυπικοί χρόνοι σάρωσης με τις αντίστοιχες δόσεις εισόδου ακτινοβολίας για τις τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν είναι:

- Οσφυϊκή μοίρα ΣΣ: 30 sec - 0.037mGy

- Μηριαίο: 30 sec - 0.037 mGy.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.) χρησιμοποιήθηκαν για τον ορισμό οστεοπενικών και οστεοπορωτικών ασθενών:

T score > -1 SD από κοινού και στην οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης και στον αυχένα μηριαίου θεωρείται φυσιολογική οστική πυκνότητα. T score ανάμεσα σε -1 και -2.5 SD είτε στην οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης είτε στον αυχένα του μηριαίου θεωρείται οστεοπενία, και T score < -2.5 SD είτε στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης είτε στον αυχένα του μηριαίου θεωρείται οστεοπόρωση.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών με ΙΦΝΕ

		οστεοπενία	οστεοπόρωση	Φυσιολογικοί
EK				
Φύλο	άρρεν	16 (64%)	1 (50%)	15 (57.7%)
	Θήλυ	9 (36%)	1 (50%)	11 (42.3%)
Ηλικία		59.9 (12.65)	58 (14)	50.1 (12.42)
BMI		25.8 (3.37)	22.45 (0.45)	29.5 (4.67)
Διάρκεια νόσου		15.5 (8.8)	5.5 (5.5)	13.7 (8.9)
Χειρουργείο		3 (12%)	0	2 (7.7%)
Εντόπιση νόσου	Ορθό	14 (56%)	0	9 (34.6%)
	Αριστερή	5 (20%)	1 (50%)	12 (46.2%)
	Ολική	5 (20%)	1 (50%)	5 (19.2%)
Φαρμακευτική αγωγή	5-ASA παράγωγα	24 (96%)	2 (100%)	24 (92.3%)
	Στεροειδή	4 (16%)	0	7 (26.9%)
	Βουτεσονίδη	2 (8%)	0	2 (7.7%)
	Ανοσοκατασταλτικά	3 (12%)	0	3 (11.5%)
	Αντι-TNFα	1 (4%)	0	1 (3.8%)
	Αντί-οστεοπορωτική αγωγή	5 (20%)	1 (50%)	2 (7.7%)
NC				
Φύλο	άρρεν	13 (50%)	7 (70%)	11 (45.8%)
	Θήλυ	13 (50%)	3 (30%)	13 (54.2%)
Ηλικία		51 (13.9)	57.8 (18.6)	38.4 (8.5)
BMI		25 (7)	23.2 (3)	26.5 (5.7)
Διάρκεια νόσου		12.8 (8.2)	17 (14.5)	10 (4.8)
Χειρουργείο		7 (26.9%)	1 (10%)	2 (8.3%)
Εντόπιση νόσου	Ειλεός	12 (46.1%)	4 (40%)	5 (20.8%)
	Κόλον	8 (30.8%)	3 (30%)	7 (29.2%)

	Είλεοκολονική	5 (19.2%)	3 (30%)	7 (29.2%)
	Ανώτερο πεπτικό	1 (3.9%)		2 (8.3%)
	Είλεοκολονική + ανώτερο πεπτικό			2 (8.3%)
	Κόλον +ανώτερο πεπτικό			1 (4.2%)
Φαρμακευτική αγωγή		16 (61.5%)	5 (50%)	17 (70.8%)
	5-ASA παράγωγα			
	Στεροειδή	5 (19.2%)	3 (30%)	3 (12.5%)
	Βουτεσονίδη	3 (11.5%)	1 (10%)	4 (16.7%)
		15 (57.7%)	5 (50%)	12 (50%)
	Ανοσοκατασταλτικά			
	Αντι-TNFα	2 (7.7%)	4 (40%)	6 (25%)
	Αντι-οστεοπορωτική αγωγή	3 (11.5%)	2 (20%)	0

FRAX score

Με σκοπό την αξιόπιστη εκτίμηση της πιθανότητας ενός ασθενούς να παρουσιάσει οστεοπορωτικό κάταγμα δημιουργήθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) το FRAX score βασισμένο πάνω σε έναν ιταλικό αλγόριθμο ελλείψει δεδομένων από την Ελλάδα. Το FRAX score είναι ένας αλγόριθμος που υπολογίζει την πιθανότητα οστεοπορωτικού κατάγματος για τα επόμενα δέκα χρόνια λαμβάνοντας υπόψιν τις εξής παραμέτρους: ηλικία, φύλο, ύψος, βάρος, ιστορικό κατάγματος (τυχαίο ή προερχόμενο από τραύμα που δεν θα είχε σαν αποτέλεσμα κάταγμα σε ΥΜ), έκθεση σε κορτικοειδή, συνύπαρξη ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ιστορικό κατάγματος ισχίου στους γονείς, λήψη αλκοόλ πάνω από 3 μονάδες και ενεργό κάπνισμα. Οι ΙΦΝΕ είναι μια από τις αιτίες δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης και έτσι όλοι οι ασθενείς θεωρήθηκε ότι έχουν δευτεροπαθή οστεοπόρωση. Το ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε με τηλεφωνική συνέντευξη. Υπολογίσαμε τα FRAX scores για όλους τους ασθενείς δύο φορές: Την πρώτη φορά χωρίς την χρήση οστικής πυκνότητας και την δεύτερη φορά επανεκτιμήσαμε όλα τα FRAX scores συμπεριλαμβανομένου και τις μετρήσεις του T-score στον αυχένα του μηριαίου.

Στατιστική ανάλυση

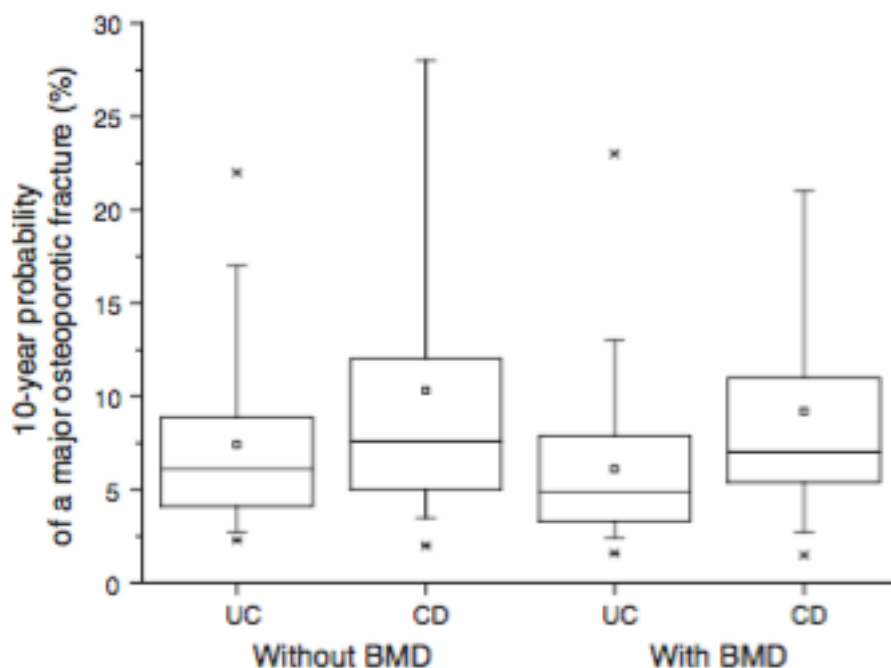
Το Kolmogorov - Smirnov test χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί η κανονικότητα της κατανομής. Επειδή οι τιμές δεν ήταν φυσιολογικά κατανομημένες, τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν ως μέσες τιμές με το αντίστοιχο εύρος η καθεμιά. Το διατεταρτημοριακό εύρος (IQR) υπολογίστηκε ως η απόσταση μεταξύ 25ης ποσοστιαίας θέσης και 75ης ποσοστιαίας θέσης. Τετράγωνα και διαγράμματα whisker χρησιμοποιήθηκαν για να συνοψίσουν και να απεικονίσουν τα δεδομένα. Σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων έγινε με το student's T test ή το Mann-Whitney's U test. Συσχετίσεις ανάμεσα στις υπό

εξέταση παραμέτρους αναλύθηκαν με την μέθοδο συσχέτισης του Pearson. Bland-Altman διαγράμματα χρησιμοποιήθηκαν για την γραφική αναπαράσταση των συγκρίσεων του preFRAX και FRAX scores. Επίπεδα του $P < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικά. Όλοι οι στατιστικοί υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν με το MedCalc λογισμικό (MedCalc λογισμικό, Βέλγιο).

Αποτελέσματα

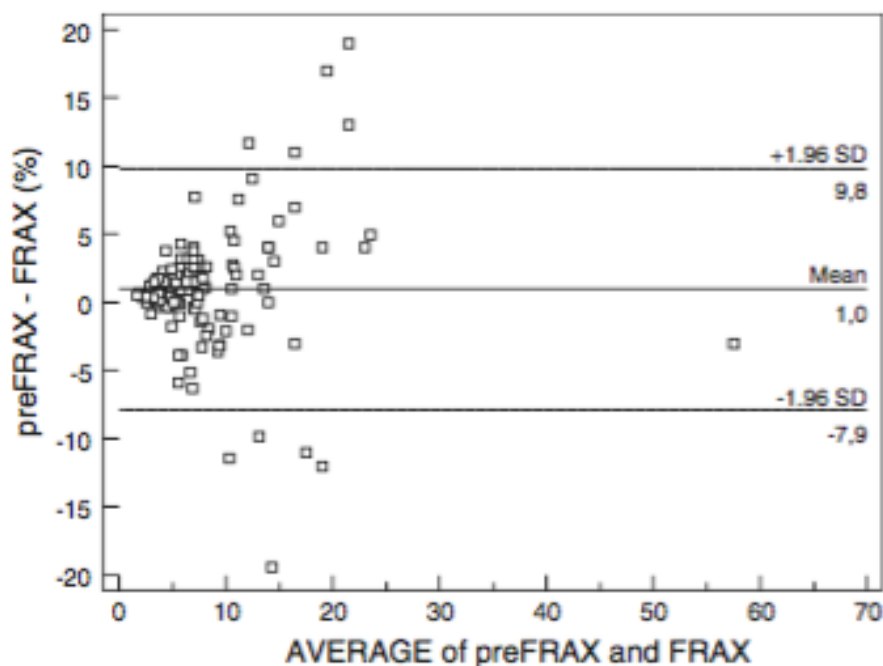
Το T score στην οσφυϊκή μοίρα και στον αυχένα του μηριαίου των ασθενών με νόσο του Crohn δεν ήταν σημαντικά διαφορετικό με αυτό των ασθενών με ΕΚ ($P=0.31$ και $P=0.13$, αντίστοιχα). Ομοίως και τα z scores στην οσφυϊκή μοίρα και στον αυχένα του μηριαίου δεν ήταν διαφορετικά μεταξύ ασθενών με ΕΚ και νόσο του Crohn. ($P=0.37$ και $P=0.11$, αντίστοιχα). Χρησιμοποιώντας τα διαγνωστικά κριτήρια του ΠΟΥ, 57 ΙΦΝΕ ασθενείς (30 ΕΚ και 27 ΝC) ταξινομήθηκαν ως φυσιολογικοί, 62 (33 ΕΚ και 29 ΝC) ήταν οστεοπενικοί, και 15 (3 ΕΚ και 12 ΝC) ταξινομήθηκαν ως οστεοπορωτικοί.

Η μέση 10ετής πιθανότητα ενός μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος για ΙΦΝΕ ασθενείς βασίζεται σε κλινικά δεδομένα και βρέθηκε 7.1 % (IQR 4.5 -9.0%) και συμπεριλαμβανομένου και της οστικής πυκνότητας 6.2 % (IQR 3.7-9.4%) με σημαντική διαφορά μεταξύ τους στην ανάλυση κατά ζεύγος (paired analysis) ($P=0.01$) Και τα δυο score ήταν σημαντικά υψηλότερα στα θήλεα ($P=0.01$), αλλά όταν οι μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες παραλήφθηκαν από την ανάλυση, και τα δυο φύλα είχαν παρόμοια scores ($P=0.76$). Η 10ετής πιθανότητα ενός μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος που υπολογίστηκε είτε λαμβάνοντας υπόψιν την οστική πυκνότητα είτε όχι είναι σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με νόσο του Crohn συγκρινόμενη με ασθενείς με ΕΚ ($P=0.02$ και $P=0.005$ αντίστοιχα). (εικόνα 1)



Εικόνα 1. Κατανομή 10ετούς πιθανότητας ενός μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος με και χωρίς οστική πυκνότητα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Τα τετράγωνα δείχνουν το ενδοτεταρτομοριακό εύρος με την μέση τιμή. Οι ράβδοι δείχνουν την 5η και την 95η ποσοστιαία θέση και οι κουκίδες των δεδομένων που παριστούν την 1η και την 99η ποσοστιαία θέση σημειώνονται ως αστέρια.

Το λάθος ανάμεσα στα δύο frax score με και χωρίς οστική πυκνότητα υπολογίστηκε στο 1.0% (εικόνα 2)

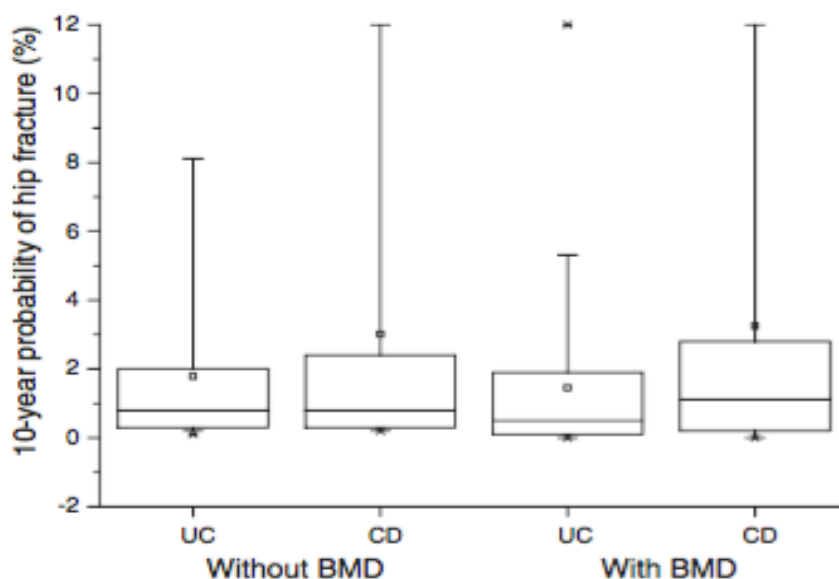


Εικόνα 2. Όρια εμπιστοσύνης (95%) ανάμεσα στην 10ετή πιθανότητα ενός μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος χωρίς την οστική πυκνότητα (προ-FRAX) και συμπεριλαμβανομένης της οστικής πυκνότητας (FRAX) score σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Το FRAX score χωρίς να χρησιμοποιήσουμε την οστική πυκνότητα είχε σαν αποτέλεσμα μια υπερεκτίμηση της πιθανότητας κατάγματος σε σύγκριση με το FRAX score που συμπεριελάμβανε την οστική πυκνότητα. Το 95% των ορίων εμπιστοσύνης είναι : 7.9 (χαμηλότερη τιμή) και 9.8 (μεγαλύτερη τιμή) . Δέκα σημεία ήταν εκτός από τα διαστήματα εμπιστοσύνης. Η ανάλυση δείχνει ότι η εκτίμηση του FRAX score χρησιμοποιώντας οστική πυκνότητα είναι προτιμότερη σε σύγκριση με αυτήν χωρίς οστική πυκνότητα.

Η μέση 10ετής πιθανότητα κατάγματος κεφαλής του ισχίου για ασθενείς με ΙΦΝΕ ήταν 0.8% (IQR : 0.4 -2.2%) και λαμβάνοντας υπόψιν και την οστική πυκνότητα ήταν 0.9%(IQR:0.2-2.5%). Καμία σημαντική διαφορά ανάμεσα σε προ-οστικής πυκνότητας και με- οστική πυκνότητα FRAX score δεν βρέθηκε (P=0.87). Τα σκορ ήταν όμοια και στα δυο φύλα (P=0.15). Η δεκαετής πιθανότητα οστεοπορωτικού κατάγματος στο ισχίο βασιζόμενη σε κλινικά δεδομένα ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με νόσο του Crohn συγκρινόμενη με ασθενείς με ΕΚ, αλλά η διαφορά τους δεν ήταν στατιστικώς σημαντική (P=0.18). Από την άλλη

πλευρά το FRAX score λαμβάνοντας υπόψιν και την οστική πυκνότητα ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς με νόσο Crohn συγκρινόμενο με ασθενείς με ΕΚ (P=0.04) (εικόνα 3)



Εικόνα 3. Κατανομή της 10ετούς πιθανότητας οστεοπορωτικού κατάγματος στο ισχίο χωρίς και λαμβάνοντας υπόψιν την οστική πυκνότητα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Τα τετράγωνα δείχνουν το ενδοτεταρτομοριακό εύρος με την μέση τιμή. Οι ράβδοι δείχνουν την 5η και την 95η ποσοστιαία θέση και οι κουκίδες των δεδομένων που παριστούν την 1η και την 99η ποσοστιαία θέση σημειώνονται ως αστέρια.

Έξι ασθενείς με νόσο του Crohn (8,8%) είχαν υψηλό ρίσκο για ένα μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα (10ετής πιθανότητα >20%). Μη σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα σε FRAX scores και κλινικά χαρακτηριστικά (εντόπιση, ιστορικό χειρουργείου, θεραπεία) των ασθενών με ΙΦΝΕ βρέθηκαν κατά την ανάλυση των δεδομένων.

Συζήτηση

Στην καθημερινή πρακτική, πολλοί κλινικοί ιατροί χρησιμοποιούν το t-score ως το μόνο κριτήριο για την απόφασή τους ως προς την αντιοστεοπορωτική αγωγή τους σε ΙΦΝΕ ασθενείς. Εντούτοις, με αυτήν την πρακτική υπερ- ή υποεκτιμούν την ανάγκη για θεραπεία. Φαίνεται ότι το FRAX score είναι μία πολύ πιο εμπειριστατωμένη προσέγγιση στην εκτίμηση κινδύνου του κατάγματος, μιας και λαμβάνει υπόψιν της παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και προηγούμενα κατάγματα που σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο κατάγματος. Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι το κλινικό (χωρίς οστική πυκνότητα) frax score υπερεκτιμά την πιθανότητα κατάγματος σε Έλληνες ασθενείς. Επιπρόσθετα, το κλινικό FRAX score θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να κατηγοριοποιήσει τους ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο κατάγματος αλλά δεν είναι επαρκές για να αντικαταστήσει το ολικό FRAX score που περιλαμβάνει και την μέτρηση οστικής

πυκνότητας . Σε μια μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο, οι Goodhand και συν. (238) βρήκε ότι το κλινικό FRAX score από μόνο του μπορεί με ακρίβεια να προβλέψει

(ευαισθησία 100%) τον κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος. Εντούτοις, τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι η εκτίμηση του ολικού FRAX score που περιλαμβάνει και την οστική πυκνότητα είναι προτιμότερο σε σχέση με το κλινικό FRAX score. Βασιζόμενοι στα υπάρχοντα δεδομένα, θα μπορούσαμε να προτείνουμε χρήση του κλινικού FRAX score σαν ένα πρώτο τεστ για την επιλογή ασθενών που έχουν ανάγκη το DEXA scan, και το ολικό FRAX score με την οστική πυκνότητα για την απόφαση της αντιοστεοπορωτικής αγωγής . Η χρήση του κλινικού FRAX score θα μπορούσε να μειώσει την ανάγκη και το κόστος των DEXA και η χρήση του FRAX score συμπεριλαμβανομένης και της οστικής πυκνότητας θα μπορούσε να βοηθήσει στην λήψη αποφάσεων ειδικά σε ασθενείς με νόσο του Crohn που έχουν υψηλό κίνδυνο κατάγματος. Πιστεύουμε εντούτοις ότι αυτά τα δεδομένα είναι προκαταρκτικά για να καθορίσουν την τελική θεραπεία για την οστεοπόρωση και ότι η εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών που έχουν γραφτεί από την διεθνή ομάδα κατευθυντήριων οδηγιών οστεοπόρωσης (NOGG) σε ΙΦΝΕ ασθενείς απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

Τα ευρήματα της μελέτης μας επιβεβαιώνουν τις προηγούμενες αναφορές όπου δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε ασθενείς με νόσο του Crohn και EK σχετικά με τα t και z score που βρέθηκαν (300, 344). Η παρούσα μελέτη , η πρώτη με σύγκριση του FRAX score ανάμεσα σε ασθενείς με νόσο του Crohn και EK, έδειξε ότι η δεκαετής πιθανότητα μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος και κατάγματος ισχίου (λαμβάνοντας υπόψιν και την οστική πυκνότητα) ήταν σημαντικά υψηλότερες σε ασθενείς με νόσο του Crohn σε σύγκριση με ασθενείς με EK. Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες ότι ο επιπολασμός των καταγμάτων και η πιθανότητα κατάγματος είναι πιο αυξημένη στους ασθενείς με νόσο Crohn από ότι σε αυτούς με EK (345) (108). Θα μπορούσε να υποτεθεί ότι η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση και οι ανωμαλίες στην ομοιόσταση του ασβεστίου μπορούν να επιτείνουν την αυξημένη απώλεια οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με νόσο του Crohn σε σύγκριση με ασθενείς με EK. Οι παρατηρήσεις μας είναι σε συμφωνία με τα ευρήματα του Hyams και συν. (346), ο οποίος ανέφερε διαταραχές στην αρχιτεκτονική και στη μορφοποίηση του οστού σε παιδιά με νόσο του Crohn αλλά όχι σε αυτά με EK.

Έξι ασθενείς με νόσο του Crohn (8.8%) εμφάνισαν υψηλή πιθανότητα οστεοπορωτικού κατάγματος (10 έτη πιθανότητα >20%) , η οποία μας κινητοποίησε ώστε να τους συμπεριλάβουμε σε πιο στενή παρακολούθηση με ετήσιες DEXA και επιθετική θεραπεία με διφωσφονικά και συμπληρώματα ασβεστίου μιας και τα κατάγματα σπονδυλικής στήλης μπορεί να είναι είτε ασυμπτωματικά είτε να υποδιαγνωσθούν στο 20% των ασθενών (347) (348). Προϋπάρχοντα κατάγματα σπονδυλικής στήλης είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για υποτροπή κατάγματος (349).

Ένας περιορισμός της μελέτης μας είναι η απουσία εθνικών δεδομένων για την οστεοπόρωση στον γενικό πληθυσμό. Από τότε που έχει υποτεθεί ότι σε μια τέτοια περίπτωση η κατασκευή μια εθνικής βάσης δεδομένων θα μπορούσε να οδηγήσει σε ασφαλή συμπεράσματα (350) (351) (352), χρησιμοποιήσαμε την υπάρχουσα βάση δεδομένων της Ιταλίας στον υπολογισμό του FRAX

αλγορίθμου. Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης είναι ότι ο αλγόριθμος FRAX σχεδιάστηκε για την εκτίμηση οστεοπόρωσης στον γενικό πληθυσμό και για ηλικίες μεγαλύτερες από 40 χρονών και φυσικά όχι ειδικά για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ. Λαμβάνοντας υπόψιν το γεγονός ότι ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού των ασθενών με ΙΦΝΕ είναι νεότεροι των 40 ετών καταλαβαίνει κανείς ότι ο αλγόριθμος FRAX μπορεί να υπερεκτιμήσει την πιθανότητα κατάγματος σε αυτούς τους ασθενείς εξαιτίας της χρονο- εξαρτώμενης απώλειας οστικής πυκνότητας. Τελειώνοντας, η διάρκεια και η δόση του κορτικοειδών , απαραίτητη για τους υπολογισμούς FRAX, δεν μπορεί πάντα να μετρηθεί με ακρίβεια, οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο σε ανακρίβειες.

Εν κατακλείδι , το κλινικό FRAX score από μόνο του δεν μπορεί να αντικαταστήσει το ολικό FRAX score με την οστική πυκνότητα για την εκτίμηση του κινδύνου του οστεοπορωτικού κατάγματος σε Έλληνες ασθενείς με ΙΦΝΕ. Πιθανότατα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν εργαλείο διαλογής (screening tool) για να αναγνωρίσει ασθενείς που έχουν την ανάγκη της DEXA. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με νόσο του Crohn έχουν υψηλότερη πιθανότητα κατάγματος σε σχέση με τους ασθενείς με ΕΚ, πιθανότατα εξαιτίας της συμμετοχής τους στην συστηματική φλεγμονώδη απόκριση που οδηγεί σε μεγαλύτερη απώλεια οστικής μάζας. Φαίνεται ότι οι ασθενείς με νόσο του Crohn έχουν την ανάγκη ενός στενότερου follow up συμπεριλαμβανομένου και μετρήσεων κλινικού FRAX αλγορίθμου και αν επιβεβαιωθεί από μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες λαμβάνοντας υπόψιν και την δυνητική εφαρμοσιμότητα των οδηγιών της NOGG, ο FRAX αλγόριθμος με την DEXA θα μπορούσε να αποτελέσει ένα σημαντικό εργαλείο για την πρόληψη μελλοντικών μείζονων οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5A-36A.
2. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-17.
3. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54 e42; quiz e30.
4. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1424-9.
5. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, Higuchi L, Richter JM, Fuchs CS, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut*. 2012;61(12):1686-92.
6. Moum B, Vatn MH, Ekbohm A, Aadland E, Fausa O, Lygren I, et al. Incidence of Crohn's disease in four counties in southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(4):355-61.
7. Lewis JD, Aberra FN, Lichtenstein GR, Bilker WB, Brensinger C, Strom BL. Seasonal variation in flares of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2004;126(3):665-73.
8. Binder V, Both H, Hansen PK, Hendriksen C, Kreiner S, Torp-Pedersen K. Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in the County of Copenhagen, 1962 to 1978. *Gastroenterology*. 1982;83(3):563-8.
9. Halme L, von Smitten K, Husa A. The incidence of Crohn's disease in the Helsinki metropolitan area during 1975-1985. *Ann Chir Gynaecol*. 1989;78(2):115-9.
10. Gollop JH, Phillips SF, Melton LJ, 3rd, Zinsmeister AR. Epidemiologic aspects of Crohn's disease: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943-1982. *Gut*. 1988;29(1):49-56.
11. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588-97.
12. Manousos ON, Giannadaki E, Mouzas IA, Tzardi M, Koutroubakis I, Skordilis P, et al. Ulcerative colitis is as common in Crete as in northern Europe: a 5-year prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(9):893-8.
13. Manousos ON, Koutroubakis I, Potamianos S, Roussomoustakaki M, Gourtsoyiannis N, Vlachonikolis IG. A prospective epidemiologic study of Crohn's disease in Heraklion, Crete. Incidence over a 5-year period. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(6):599-603.
14. Tsianos EV, Masalas CN, Merkouropoulos M, Dalekos GN, Logan RF. Incidence of inflammatory bowel disease in north west Greece: rarity of Crohn's disease in an area where ulcerative colitis is common. *Gut*. 1994;35(3):369-72.
15. Tsianos EV, Katsanos KH, Christodoulou D, Dimoliatis I, Kogevinas A, Logan RF, et al. Continuing low incidence of Crohn's disease in Northwest Greece. *Dig Liver Dis*. 2003;35(2):99-103.
16. Ladas SD, Mallas E, Giorgiotis K, Karamanolis G, Trigonis D, Markadas A, et al. Incidence of ulcerative colitis in Central Greece: a prospective study. *World J Gastroenterol*. 2005;11(12):1785-7.
17. Katsanos KH, Christodoulou DK, Michael M, Ioachim E, Tsianos GV, Agnantis N, et al. Inflammatory bowel disease-related dysplasia and cancer: A referral center study in northwestern Greece. *Eur J Intern Med*. 2005;16(3):170-5.

18. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994;4(6):368-81.
19. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.
20. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet.* 1993;341(8837):72-5.
21. Kanis JA, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women--what is the current message for clinical practice? *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118(10):538-40.
22. McKinlay SM, Bifano NL, McKinlay JB. Smoking and age at menopause in women. *Ann Intern Med.* 1985;103(3):350-6.
23. Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Nutrition classics. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, Volume 92, 1978: Menopausal changes in calcium balance performance. *Nutr Rev.* 1983;41(3):86-9.
24. Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res.* 2000;15(10):1965-73.
25. Akhter MP, Lappe JM, Davies KM, Recker RR. Transmenopausal changes in the trabecular bone structure. *Bone.* 2007;41(1):111-6.
26. Yeh JK, Liu CC, Aloia JF. Effects of exercise and immobilization on bone formation and resorption in young rats. *Am J Physiol.* 1993;264(2 Pt 1):E182-9.
27. Recker R, Lappe J, Davies KM, Heaney R. Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. *J Bone Miner Res.* 2004;19(10):1628-33.
28. Burr DB, Turner CH, Naick P, Forwood MR, Ambrosius W, Hasan MS, et al. Does microdamage accumulation affect the mechanical properties of bone? *J Biomech.* 1998;31(4):337-45.
29. Muruganandan S, Sinal CJ. The impact of bone marrow adipocytes on osteoblast and osteoclast differentiation. *IUBMB Life.* 2014.
30. Muruganandan S, Roman AA, Sinal CJ. Adipocyte differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells: cross talk with the osteoblastogenic program. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(2):236-53.
31. Ortuno MJ, Susperregui AR, Artigas N, Rosa JL, Ventura F. Osterix induces Col1a1 gene expression through binding to Sp1 sites in the bone enhancer and proximal promoter regions. *Bone.* 2013;52(2):548-56.
32. Kim YJ, Lee MH, Wozney JM, Cho JY, Ryoo HM. Bone morphogenetic protein-2-induced alkaline phosphatase expression is stimulated by Dlx5 and repressed by Msx2. *J Biol Chem.* 2004;279(49):50773-80.
33. Wright HL, McCarthy HS, Middleton J, Marshall MJ. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2009;2(1):56-64.
34. Asagiri M, Takayanagi H. The molecular understanding of osteoclast differentiation. *Bone.* 2007;40(2):251-64.
35. Wan Y, Chong LW, Evans RM. PPAR-gamma regulates osteoclastogenesis in mice. *Nat Med.* 2007;13(12):1496-503.
36. Silvestrini G, Ballanti P, Leopizzi M, Gualtieri N, Sardella D, Monnazzi P, et al. Effects of the administration of corticosterone, parathyroid hormone, or both, and of their withdrawal, on rat bone and cartilage histomorphometric parameters, and on osteoprotegerin and RANKL mRNA expression and proteins. *J Mol Histol.* 2007;38(3):215-26.
37. Liu XH, Kirschenbaum A, Yao S, Levine AC. Interactive effect of interleukin-6 and prostaglandin E2 on osteoclastogenesis via the OPG/RANKL/RANK system. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:225-33.
38. Zhao C, Irie N, Takada Y, Shimoda K, Miyamoto T, Nishiwaki T, et al. Bidirectional ephrinB2-EphB4 signaling controls bone homeostasis. *Cell Metab.* 2006;4(2):111-21.

39. Kusu N, Laurikkala J, Imanishi M, Usui H, Konishi M, Miyake A, et al. Sclerostin is a novel secreted osteoclast-derived bone morphogenetic protein antagonist with unique ligand specificity. *J Biol Chem.* 2003;278(26):24113-7.
40. Negishi-Koga T, Shinohara M, Komatsu N, Bito H, Kodama T, Friedel RH, et al. Suppression of bone formation by osteoclastic expression of semaphorin 4D. *Nat Med.* 2011;17(11):1473-80.
41. Cardoso L, Herman BC, Verborgt O, Laudier D, Majeska RJ, Schaffler MB. Osteocyte apoptosis controls activation of intracortical resorption in response to bone fatigue. *J Bone Miner Res.* 2009;24(4):597-605.
42. Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone.* 2008;42(4):606-15.
43. LeBlanc AD, Spector ER, Evans HJ, Sibonga JD. Skeletal responses to space flight and the bed rest analog: a review. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007;7(1):33-47.
44. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med.* 2002;112(4):281-9.
45. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res.* 2002;17(1):1-10.
46. Austin M, Yang YC, Vittinghoff E, Adami S, Boonen S, Bauer DC, et al. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *J Bone Miner Res.* 2012;27(3):687-93.
47. Watts NB, Cooper C, Lindsay R, Eastell R, Manhart MD, Barton IP, et al. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. *J Clin Densitom.* 2004;7(3):255-61.
48. Watts NB, Geusens P, Barton IP, Felsenberg D. Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. *J Bone Miner Res.* 2005;20(12):2097-104.
49. Boivin G, Bala Y, Doublier A, Farlay D, Ste-Marie LG, Meunier PJ, et al. The role of mineralization and organic matrix in the microhardness of bone tissue from controls and osteoporotic patients. *Bone.* 2008;43(3):532-8.
50. Boivin G, Meunier PJ. The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research. *Osteoporos Int.* 2003;14 Suppl 3:S19-24.
51. Heaney RP. Is the paradigm shifting? *Bone.* 2003;33(4):457-65.
52. Heaney RP, Barger-Lux MJ, Davies KM, Ryan RA, Johnson ML, Gong G. Bone dimensional change with age: interactions of genetic, hormonal, and body size variables. *Osteoporos Int.* 1997;7(5):426-31.
53. Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med.* 2003;349(4):327-34.
54. Herman BC, Cardoso L, Majeska RJ, Jepsen KJ, Schaffler MB. Activation of bone remodeling after fatigue: differential response to linear microcracks and diffuse damage. *Bone.* 2010;47(4):766-72.
55. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res.* 2011;26(2):229-38.
56. Schaffler MB, Choi K, Milgrom C. Aging and matrix microdamage accumulation in human compact bone. *Bone.* 1995;17(6):521-25.
57. Liu YZ, Liu YJ, Recker RR, Deng HW. Molecular studies of identification of genes for osteoporosis: the 2002 update. *J Endocrinol.* 2003;177(2):147-96.
58. Tylavsky FA, Bortz AD, Hancock RL, Anderson JJ. Familial resemblance of radial bone mass between premenopausal mothers and their college-age daughters. *Calcif Tissue Int.* 1989;45(5):265-72.
59. Efsthadiadou Z, Tsatsoulis A, Ioannidis JP. Association of collagen I alpha 1 Sp1 polymorphism with the risk of prevalent fractures: a meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2001;16(9):1586-92.
60. Sobacchi C, Vezzoni P, Reid DM, McGuigan FE, Frattini A, Mirolo M, et al. Association between a polymorphism affecting an AP1 binding site in the promoter of the TCIRG1 gene and bone mass in women. *Calcif Tissue Int.* 2004;74(1):35-41.

61. Uitterlinden AG, Arp PP, Paeper BW, Charmley P, Proll S, Rivadeneira F, et al. Polymorphisms in the sclerosteosis/van Buchem disease gene (SOST) region are associated with bone-mineral density in elderly whites. *Am J Hum Genet.* 2004;75(6):1032-45.
62. Silverman SL. Sclerostin. *J Osteoporos.* 2010;2010:941419.
63. Johnson ML, Gong G, Kimberling W, Recker SM, Kimmel DB, Recker RB. Linkage of a gene causing high bone mass to human chromosome 11 (11q12-13). *Am J Hum Genet.* 1997;60(6):1326-32.
64. Akhter MP, Wells DJ, Short SJ, Cullen DM, Johnson ML, Haynatzki GR, et al. Bone biomechanical properties in LRP5 mutant mice. *Bone.* 2004;35(1):162-9.
65. Mao J, Wang J, Liu B, Pan W, Farr GH, 3rd, Flynn C, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein-5 binds to Axin and regulates the canonical Wnt signaling pathway. *Mol Cell.* 2001;7(4):801-9.
66. Johnson ML. The high bone mass family--the role of Wnt/Lrp5 signaling in the regulation of bone mass. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2004;4(2):135-8.
67. Akhter MP, Alvarez GK, Cullen DM, Recker RR. Disuse-related decline in trabecular bone structure. *Biomech Model Mechanobiol.* 2011;10(3):423-9.
68. Weitzmann MN, Pacifici R. The role of T lymphocytes in bone metabolism. *Immunol Rev.* 2005;208:154-68.
69. Kousteni S, Bellido T, Plotkin LI, O'Brien CA, Bodenner DL, Han L, et al. Nongenotropic, sex-nonspecific signaling through the estrogen or androgen receptors: dissociation from transcriptional activity. *Cell.* 2001;104(5):719-30.
70. Weitzmann MN, Roggia C, Toraldo G, Weitzmann L, Pacifici R. Increased production of IL-7 uncouples bone formation from bone resorption during estrogen deficiency. *J Clin Invest.* 2002;110(11):1643-50.
71. Cenci S, Toraldo G, Weitzmann MN, Roggia C, Gao Y, Qian WP, et al. Estrogen deficiency induces bone loss by increasing T cell proliferation and lifespan through IFN-gamma-induced class II transactivator. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(18):10405-10.
72. Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature.* 1999;402(6759):304-9.
73. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2010;31(3):266-300.
74. Giorgio M, Trinei M, Migliaccio E, Pelicci PG. Hydrogen peroxide: a metabolic by-product or a common mediator of ageing signals? *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(9):722-8.
75. Russell SJ, Kahn CR. Endocrine regulation of ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(9):681-91.
76. Davidge Pitts CJ, Kearns AE. Update on medications with adverse skeletal effects. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(4):338-43; quiz 43.
77. Lian JB, Gundberg CM. Osteocalcin. *Biochemical considerations and clinical applications.* *Clin Orthop Relat Res.* 1988(226):267-91.
78. Bryer HP, Isserow JA, Armstrong EC, Mann GN, Rucinski B, Buchinsky FJ, et al. Azathioprine alone is bone sparing and does not alter cyclosporin A-induced osteopenia in the rat. *J Bone Miner Res.* 1995;10(1):132-8.
79. Clark MK, Sowers M, Levy BT, Tenhundfeld P. Magnitude and variability of sequential estradiol and progesterone concentrations in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Fertil Steril.* 2001;75(5):871-7.
80. Togari A, Kondo M, Arai M, Matsumoto S. Effects of retinoic acid on bone formation and resorption in cultured mouse calvaria. *Gen Pharmacol.* 1991;22(2):287-92.
81. Rohde CM, Manatt M, Clagett-Dame M, DeLuca HF. Vitamin A antagonizes the action of vitamin D in rats. *J Nutr.* 1999;129(12):2246-50.
82. Michaelsson K, Lithell H, Vessby B, Melhus H. Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med.* 2003;348(4):287-94.
83. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women: results from a randomized controlled study with bumetanide. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1):163-70.

84. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol.* 2000;18(7):1570-93.
85. Berman E, Nicolaidis M, Maki RG, Fleisher M, Chanel S, Scheu K, et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med.* 2006;354(19):2006-13.
86. Grey A, O'Sullivan S, Reid IR, Browett P. Imatinib mesylate, increased bone formation, and secondary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2494-5.
87. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med.* 2005;118(7):778-81.
88. Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, Davis LA, Ziegler TE, Penniston KL, et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J Bone Miner Res.* 2010;25(12):2786-95.
89. Serfaty-Lacrosniere C, Wood RJ, Voytko D, Saltzman JR, Pedrosa M, Sepe TE, et al. Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absorption of calcium, phosphorus, magnesium or zinc from food in humans. *J Am Coll Nutr.* 1995;14(4):364-8.
90. Wright MJ, Sullivan RR, Gaffney-Stomberg E, Caseria DM, O'Brien KO, Proctor DD, et al. Inhibiting gastric acid production does not affect intestinal calcium absorption in young, healthy individuals: a randomized, crossover, controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2010;25(10):2205-11.
91. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):765-71.
92. Libanati CR, Baylink DJ. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. A pathogenetic perspective. *Chest.* 1992;102(5):1426-35.
93. Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, Nahvi S, Chaudhry A, Harris KA, Jr., et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med.* 2008;121(5):406-18.
94. Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K. The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporos Int.* 2012;23(8):2081-92.
95. Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Identification of high-risk individuals for hip fracture: a 14-year prospective study. *J Bone Miner Res.* 2005;20(11):1921-8.
96. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):385-97.
97. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of a nomogram for individualizing hip fracture risk in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18(8):1109-17.
98. Ott C, Scholmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(10):585-95.
99. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med.* 2009;122(7):599-604.
100. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2003;124(3):795-841.
101. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *British Society of Gastroenterology. Gut.* 2000;46 Suppl 1:i1-8.
102. Targownik LE, Bernstein CN, Nugent Z, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture after controlling for FRAX. *J Bone Miner Res.* 2013;28(5):1007-13.
103. Miheller P, Lorinczy K, Lakatos PL. Clinical relevance of changes in bone metabolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16(44):5536-42.
104. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2000;133(10):795-9.

105. Card T, West J, Hubbard R, Logan RF. Hip fractures in patients with inflammatory bowel disease and their relationship to corticosteroid use: a population based cohort study. *Gut*. 2004;53(2):251-5.
106. van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, Leufkens H, Javaid MK, Arden NK. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1591-7.
107. Hilmi I, Sunderesvaran K, Ananda V, Sarji SA, Arumugam K, Goh KL. Increased fracture risk and osteoporosis not associated with vitamin D levels in Malaysian patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2415-21.
108. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut*. 1997;40(3):313-9.
109. Tsai MS, Lin CL, Tu YK, Lee PH, Kao CH. Risks and predictors of osteoporosis in patients with inflammatory bowel diseases in an Asian population: a nationwide population-based cohort study. *Int J Clin Pract*. 2015;69(2):235-41.
110. Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi Porro G. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Intern Med*. 2000;247(1):63-70.
111. Andreassen H, Hylander E, Rix M. Gender, age, and body weight are the major predictive factors for bone mineral density in Crohn's disease: a case-control cross-sectional study of 113 patients. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(3):824-8.
112. Schoon EJ, Blok BM, Geerling BJ, Russel MG, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Bone mineral density in patients with recently diagnosed inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;119(5):1203-8.
113. Sakellariou GT, Moschos J, Berberidis C, Mpoumponaris A, Kadis S, Molyvas E, et al. Bone density in young males with recently diagnosed inflammatory bowel disease. *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):725-8.
114. Reinshagen M. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2008;2(3):202-7.
115. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys*. 2008;473(2):139-46.
116. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004;292(4):490-5.
117. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut*. 2008;57(5):684-94.
118. Clowes JA, Riggs BL, Khosla S. The role of the immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *Immunol Rev*. 2005;208:207-27.
119. Mundy GR. Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev*. 2007;65(12 Pt 2):S147-51.
120. Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(3):234-50.
121. Turk N, Cukovic-Cavka S, Korsic M, Turk Z, Vucelic B. Proinflammatory cytokines and receptor activator of nuclear factor kappaB-ligand/osteoprotegerin associated with bone deterioration in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(2):159-66.
122. Reffitt DM, Meenan J, Sanderson JD, Jugdaohsingh R, Powell JJ, Thompson RP. Bone density improves with disease remission in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(12):1267-73.
123. Wong PK, Christie JJ, Wark JD. The effects of smoking on bone health. *Clin Sci (Lond)*. 2007;113(5):233-41.
124. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int*. 2001;68(5):259-70.
125. Zali M, Bahari A, Firouzi F, Daryani NE, Aghazadeh R, Emam MM, et al. Bone mineral density in Iranian patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis*. 2006;21(8):758-66.
126. Silvennoinen JA, Lehtola JK, Niemela SE. Smoking is a risk factor for osteoporosis in women with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(4):367-71.

127. Cosnes J. Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: environmental factors and their impact on IBD. *Dig Dis*. 2010;28(3):411-7.
128. Bernstein CN, Leslie WD, Taback SP. Bone density in a population-based cohort of premenopausal adult women with early onset inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):1094-100.
129. Etzel JP, Larson MF, Anawalt BD, Collins J, Dominitz JA. Assessment and management of low bone density in inflammatory bowel disease and performance of professional society guidelines. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(10):2122-9.
130. Ezzat Y, Hamdy K. The frequency of low bone mineral density and its associated risk factors in patients with inflammatory bowel diseases. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(3):259-65.
131. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2003;124(3):791-4.
132. Targownik LE, Bernstein CN, Leslie WD. Risk factors and management of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(2):168-74.
133. Abraham BP, Prasad P, Malaty HM. Vitamin D deficiency and corticosteroid use are risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease patients. *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1878-84.
134. Mitra R. Adverse effects of corticosteroids on bone metabolism: a review. *PM R*. 2011;3(5):466-71; quiz 71.
135. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*. 2007;18(10):1319-28.
136. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2006;79(3):129-37.
137. Rodriguez-Bores L, Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusho JK. Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13(46):6156-65.
138. Mauro M, Armstrong D. Evaluation of densitometric bone-muscle relationships in Crohn's disease. *Bone*. 2007;40(6):1610-4.
139. D'Haens G, Verstraete A, Cheyns K, Aerden I, Bouillon R, Rutgeerts P. Bone turnover during short-term therapy with methylprednisolone or budesonide in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(5):419-24.
140. Cino M, Greenberg GR. Bone mineral density in Crohn's disease: a longitudinal study of budesonide, prednisone, and nonsteroid therapy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(4):915-21.
141. Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, Israeli E, Felsenberg D, Ljunghall S, et al. Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(2):113-21.
142. Garg M, Lubel JS, Sparrow MP, Holt SG, Gibson PR. Review article: vitamin D and inflammatory bowel disease--established concepts and future directions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(4):324-44.
143. Powe CE, Ricciardi C, Berg AH, Erdenesanaa D, Collerone G, Ankers E, et al. Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. *J Bone Miner Res*. 2011;26(7):1609-16.
144. Reich KM, Fedorak RN, Madsen K, Kroeker KI. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: basic science and clinical review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):4934-47.
145. Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(2):125-36.
146. Blanck S, Aberra F. Vitamin d deficiency is associated with ulcerative colitis disease activity. *Dig Dis Sci*. 2013;58(6):1698-702.
147. Jorgensen SP, Hvas CL, Agnholt J, Christensen LA, Heckendorff L, Dahlerup JF. Active Crohn's disease is associated with low vitamin D levels. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):e407-13.
148. Azzopardi N, Ellul P. Risk factors for osteoporosis in Crohn's disease: infliximab, corticosteroids, body mass index, and age of onset. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(6):1173-8.

149. Noble CL, McCullough J, Ho W, Lees CW, Nimmo E, Drummond H, et al. Low body mass not vitamin D receptor polymorphisms predict osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(7):588-96.
150. Habtezion A, Silverberg MS, Parkes R, Mikolainis S, Steinhart AH. Risk factors for low bone density in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8(2):87-92.
151. Atreja A, Aggarwal A, Licata AA, Lashner BA. Low body mass index can identify majority of osteoporotic inflammatory bowel disease patients missed by current guidelines. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:807438.
152. Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Body mass and composition affect bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(1):39-46.
153. Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, Hamilton J, Recker RR, Deng HW. Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1640-6.
154. Johansson H, Kanis JA, Oden A, McCloskey E, Chapurlat RD, Christiansen C, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):223-33.
155. Lee N, Radford-Smith G, Taaffe DR. Bone loss in Crohn's disease: exercise as a potential countermeasure. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(12):1108-18.
156. Turner CH, Robling AG. Exercise as an anabolic stimulus for bone. *Curr Pharm Des.* 2004;10(21):2629-41.
157. Lee N, Radford-Smith GL, Forwood M, Wong J, Taaffe DR. Body composition and muscle strength as predictors of bone mineral density in Crohn's disease. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(4):456-63.
158. Kawai VK, Stein CM, Perrien DS, Griffin MR. Effects of anti-tumor necrosis factor alpha agents on bone. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(5):576-85.
159. Miheller P, Muzes G, Racz K, Blazovits A, Lakatos P, Herszenyi L, et al. Changes of OPG and RANKL concentrations in Crohn's disease after infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(11):1379-84.
160. Abreu MT, Geller JL, Vasiliauskas EA, Kam LY, Vora P, Martyak LA, et al. Treatment with infliximab is associated with increased markers of bone formation in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(1):55-63.
161. Franchimont N, Putzeys V, Collette J, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, et al. Rapid improvement of bone metabolism after infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(6):607-14.
162. Mauro M, Radovic V, Armstrong D. Improvement of lumbar bone mass after infliximab therapy in Crohn's disease patients. *Can J Gastroenterol.* 2007;21(10):637-42.
163. Pazianas M, Rhim AD, Weinberg AM, Su C, Lichtenstein GR. The effect of anti-TNF-alpha therapy on spinal bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:543-56.
164. Lapadula G, Marchesoni A, Armuzzi A, Blandizzi C, Caporali R, Chimenti S, et al. Adalimumab in the treatment of immune-mediated diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014;27(1 Suppl):33-48.
165. Durnez A, Paternotte S, Fechtenbaum J, Landewe RB, Dougados M, Roux C, et al. Increase in bone density in patients with spondyloarthritis during anti-tumor necrosis factor therapy: 6-year followup study. *J Rheumatol.* 2013;40(10):1712-8.
166. Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MG, Gerlag DM, van Eck-Smit BL, Tak PP. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):373-6.
167. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink G, Lems WF. Changes in bone mineral density during long-term treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(3):547-53.
168. Gupta S, Shen B. Bone loss in patients with the ileostomy and ileal pouch for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2013;1(3):159-65.
169. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg.* 1995;222(2):120-7.
170. Navaneethan U, Shen L, Venkatesh PG, Hammel J, Patel V, Remzi FH, et al. Influence of ileal pouch anal anastomosis on bone loss in ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis.* 2011;5(5):415-22.

171. Gupta S, Wu X, Moore T, Shen B. Frequency, risk factors, and adverse sequelae of bone loss in patients with ostomy for inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(2):259-64.
172. Morin S, Lix LM, Azimae M, Metge C, Caetano P, Leslie WD. Mortality rates after incident non-traumatic fractures in older men and women. *Osteoporos Int*. 2011;22(9):2439-48.
173. Bentler SE, Liu L, Otrizan M, Cook EA, Wright KB, Geweke JF, et al. The aftermath of hip fracture: discharge placement, functional status change, and mortality. *Am J Epidemiol*. 2009;170(10):1290-9.
174. Loftus EV, Jr., Achenbach SJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Oberg AL, Melton LJ, 3rd. Risk of fracture in ulcerative colitis: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(6):465-73.
175. Loftus EV, Jr., Crowson CS, Sandborn WJ, Tremaine WJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Long-term fracture risk in patients with Crohn's disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;123(2):468-75.
176. Stockbrugger RW, Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, Israeli E, Landgraf L, et al. Discordance between the degree of osteopenia and the prevalence of spontaneous vertebral fractures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(8):1519-27.
177. Bernstein CN. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(2):152-6.
178. Lichtenstein GR, Sands BE, Pazianas M. Prevention and treatment of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(8):797-813.
179. Bernstein CN. Inflammatory bowel diseases as secondary causes of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2006;4(3):116-23.
180. Zaidi M. Skeletal remodeling in health and disease. *Nat Med*. 2007;13(7):791-801.
181. Bermeo S, Gunaratnam K, Duque G. Fat and bone interactions. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12(2):235-42.
182. Emaus N, Wilsgaard T, Ahmed LA. Impacts of body mass index, physical activity, and smoking on femoral bone loss: the Tromso study. *J Bone Miner Res*. 2014;29(9):2080-9.
183. Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Korner A, Jacobson P, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet*. 2007;39(6):724-6.
184. Beresford JN, Bennett JH, Devlin C, Leboy PS, Owen ME. Evidence for an inverse relationship between the differentiation of adipocytic and osteogenic cells in rat marrow stromal cell cultures. *J Cell Sci*. 1992;102 (Pt 2):341-51.
185. Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? *Genes Dev*. 2013;27(3):234-50.
186. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91.
187. Wu J, Bostrom P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150(2):366-76.
188. Ohno H, Shinoda K, Spiegelman BM, Kajimura S. PPAR γ agonists induce a white-to-brown fat conversion through stabilization of PRDM16 protein. *Cell Metab*. 2012;15(3):395-404.
189. Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, Seeley D, Nevitt MC, Scott J, et al. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Med*. 1997;103(4):274-80.
190. Dimitri P, Bishop N, Walsh JS, Eastell R. Obesity is a risk factor for fracture in children but is protective against fracture in adults: a paradox. *Bone*. 2012;50(2):457-66.
191. Reid IR, Ames R, Evans MC, Sharpe S, Gamble G, France JT, et al. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women--a key role for fat mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(1):45-51.
192. Riis BJ, Rodbro P, Christiansen C. The role of serum concentrations of sex steroids and bone turnover in the development and occurrence of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 1986;38(6):318-22.

193. Terzoudis S, Zavos C, Koutroubakis IE. The bone and fat connection in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(11):2207-17.
194. Hauge EM, Qvesel D, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. *J Bone Miner Res*. 2001;16(9):1575-82.
195. Itoh S, Udagawa N, Takahashi N, Yoshitake F, Narita H, Ebisu S, et al. A critical role for interleukin-6 family-mediated Stat3 activation in osteoblast differentiation and bone formation. *Bone*. 2006;39(3):505-12.
196. Kim N, Kadono Y, Takami M, Lee J, Lee SH, Okada F, et al. Osteoclast differentiation independent of the TRANCE-RANK-TRAF6 axis. *J Exp Med*. 2005;202(5):589-95.
197. Chen G, Deng C, Li YP. TGF-beta and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int J Biol Sci*. 2012;8(2):272-88.
198. Sroga GE, Vashishth D. Effects of bone matrix proteins on fracture and fragility in osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10(2):141-50.
199. Sanford LP, Ormsby I, Gittenberger-de Groot AC, Sariola H, Friedman R, Boivin GP, et al. TGFbeta2 knockout mice have multiple developmental defects that are non-overlapping with other TGFbeta knockout phenotypes. *Development*. 1997;124(13):2659-70.
200. Taya Y, O'Kane S, Ferguson MW. Pathogenesis of cleft palate in TGF-beta3 knockout mice. *Development*. 1999;126(17):3869-79.
201. Xiao K, Song ZH, Jiao LF, Ke YL, Hu CH. Developmental changes of TGF-beta1 and Smads signaling pathway in intestinal adaption of weaned pigs. *PLoS One*. 2014;9(8):e104589.
202. Yan X, Liu Z, Chen Y. Regulation of TGF-beta signaling by Smad7. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2009;41(4):263-72.
203. He X, Semenov M, Tamai K, Zeng X. LDL receptor-related proteins 5 and 6 in Wnt/beta-catenin signaling: arrows point the way. *Development*. 2004;131(8):1663-77.
204. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D, Katsinelos P. New aspects of *Helicobacter pylori* infection involvement in gastric oncogenesis. *J Surg Res*. 2008;146(1):149-58.
205. Pilpilidis I, Kountouras J, Zavos C, Katsinelos P. Upper gastrointestinal carcinogenesis: *H. pylori* and stem cell cross-talk. *J Surg Res*. 2011;166(2):255-64.
206. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*. 2008;29(2):155-92.
207. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, Bradwin G, Moore K, Milstone DS, et al. PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol Cell*. 1999;4(4):611-7.
208. Tzamelis I, Fang H, Ollero M, Shi H, Hamm JK, Kievit P, et al. Regulated production of a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand during an early phase of adipocyte differentiation in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem*. 2004;279(34):36093-102.
209. Barak Y, Nelson MC, Ong ES, Jones YZ, Ruiz-Lozano P, Chien KR, et al. PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol Cell*. 1999;4(4):585-95.
210. Lecka-Czernik B, Moerman EJ, Grant DF, Lehmann JM, Manolagas SC, Jilka RL. Divergent effects of selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 ligands on adipocyte versus osteoblast differentiation. *Endocrinology*. 2002;143(6):2376-84.
211. James AW. Review of Signaling Pathways Governing MSC Osteogenic and Adipogenic Differentiation. *Scientifica (Cairo)*. 2013;2013:684736.
212. Kawai M, Rosen CJ. The IGF-I regulatory system and its impact on skeletal and energy homeostasis. *J Cell Biochem*. 2010;111(1):14-9.
213. Bikle D, Majumdar S, Laib A, Powell-Braxton L, Rosen C, Beamer W, et al. The skeletal structure of insulin-like growth factor I-deficient mice. *J Bone Miner Res*. 2001;16(12):2320-9.

214. Verma S, Rajaratnam JH, Denton J, Hoyland JA, Byers RJ. Adipocytic proportion of bone marrow is inversely related to bone formation in osteoporosis. *J Clin Pathol*. 2002;55(9):693-8.
215. Zulian A, Canello R, Micheletto G, Gentilini D, Gilardini L, Danelli P, et al. Visceral adipocytes: old actors in obesity and new protagonists in Crohn's disease? *Gut*. 2012;61(1):86-94.
216. Goncalves P, Magro F, Martel F. Metabolic inflammation in inflammatory bowel disease: crosstalk between adipose tissue and bowel. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(2):453-67.
217. Drouet M, Dubuquoy L, Desreumaux P, Bertin B. Visceral fat and gut inflammation. *Nutrition*. 2012;28(2):113-7.
218. Sheehan AL, Warren BF, Gear MW, Shepherd NA. Fat-wrapping in Crohn's disease: pathological basis and relevance to surgical practice. *Br J Surg*. 1992;79(9):955-8.
219. Fink C, Karagiannides I, Bakirtzi K, Pothoulakis C. Adipose tissue and inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(8):1550-7.
220. Desreumaux P, Ernst O, Geboes K, Gambiez L, Berrebi D, Muller-Alouf H, et al. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;117(1):73-81.
221. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients with celiac Disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16,416 patients in Denmark. *Am J Epidemiol*. 2002;156(1):1-10.
222. Egan E, Reilly T, Giacomoni M, Redmond L, Turner C. Bone mineral density among female sports participants. *Bone*. 2006;38(2):227-33.
223. Rector RS, Rogers R, Ruebel M, Widzer MO, Hinton PS. Lean body mass and weight-bearing activity in the prediction of bone mineral density in physically active men. *J Strength Cond Res*. 2009;23(2):427-35.
224. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54(6):514-21.
225. Geerling BJ, Lichtenbelt WD, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Gender specific alterations of body composition in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53(6):479-85.
226. Ulivieri FM, Lisciandrano D, Ranzi T, Taioli E, Cermesoni L, Piodi LP, et al. Bone mineral density and body composition in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(6):1491-4.
227. Ulivieri FM, Piodi LP, Taioli E, Lisciandrano D, Ranzi T, Vezzoli M, et al. Bone mineral density and body composition in ulcerative colitis: a six-year follow-up. *Osteoporos Int*. 2001;12(5):343-8.
228. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Body composition in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(7):1556-62.
229. Cuoco L, Vescovo G, Castaman R, Ravara B, Cammarota G, Angelini A, et al. Skeletal muscle wastage in Crohn's disease: a pathway shared with heart failure? *Int J Cardiol*. 2008;127(2):219-27.
230. Schneider SM, Al-Jaouni R, Filippi J, Wiroth JB, Zeanandin G, Arab K, et al. Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(11):1562-8.
231. Bryant RV, Trott MJ, Bartholomeusz FD, Andrews JM. Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(3):213-25.
232. Thayu M, Shults J, Burnham JM, Zemel BS, Baldassano RN, Leonard MB. Gender differences in body composition deficits at diagnosis in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(9):1121-8.
233. Burnham JM, Shults J, Semeao E, Foster BJ, Zemel BS, Stallings VA, et al. Body-composition alterations consistent with cachexia in children and young adults with Crohn disease. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(2):413-20.
234. Wiskin AE, Wootton SA, Hunt TM, Cornelius VR, Afzal NA, Jackson AA, et al. Body composition in childhood inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2011;30(1):112-5.

235. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med.* 2004;164(10):1108-12.
236. Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, Josse RG, Leslie WD. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ.* 2007;177(6):575-80.
237. Terzoudis S, Zavos C, Damilakis J, Neratzoulakis J, Dimitriadi DA, Roussomoustakaki M, et al. Increased fracture risk assessed by fracture risk assessment tool in Greek patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2013;58(1):216-21.
238. Goodhand JR, Kamperidis N, Nguyen H, Wahed M, Rampton DS. Application of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX) to predict need for DEXA scanning and treatment in patients with inflammatory bowel disease at risk of osteoporosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(5):551-8.
239. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology.* 2004;145(5):2273-82.
240. Carvalheira JB, Ribeiro EB, Folli F, Velloso LA, Saad MJ. Interaction between leptin and insulin signaling pathways differentially affects JAK-STAT and PI 3-kinase-mediated signaling in rat liver. *Biol Chem.* 2003;384(1):151-9.
241. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The potential adverse role of leptin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: a hypothesis based on critical review of the literature. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(1):50-4.
242. Lo CK, Lam QL, Yang M, Ko KH, Sun L, Ma R, et al. Leptin signaling protects NK cells from apoptosis during development in mouse bone marrow. *Cell Mol Immunol.* 2009;6(5):353-60.
243. Barbier M, Vidal H, Desreumaux P, Dubuquoy L, Bourreille A, Colombel JF, et al. Overexpression of leptin mRNA in mesenteric adipose tissue in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin Biol.* 2003;27(11):987-91.
244. Valentini L, Wirth EK, Schweizer U, Hengstermann S, Schaper L, Koernicke T, et al. Circulating adipokines and the protective effects of hyperinsulinemia in inflammatory bowel disease. *Nutrition.* 2009;25(2):172-81.
245. Rodrigues VS, Milanski M, Fagundes JJ, Torsoni AS, Ayrizono ML, Nunez CE, et al. Serum levels and mesenteric fat tissue expression of adiponectin and leptin in patients with Crohn's disease. *Clin Exp Immunol.* 2012;170(3):358-64.
246. Nishi Y, Isomoto H, Ueno H, Ohnita K, Wen CY, Takeshima F, et al. Plasma leptin and ghrelin concentrations in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11(46):7314-7.
247. Ballinger A, Kelly P, Hallyburton E, Besser R, Farthing M. Plasma leptin in chronic inflammatory bowel disease and HIV: implications for the pathogenesis of anorexia and weight loss. *Clin Sci (Lond).* 1998;94(5):479-83.
248. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(2):100-5.
249. Aurangzeb B, Leach ST, Lemberg DA, Day AS. Assessment of nutritional status and serum leptin in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(5):536-41.
250. Chouliaras G, Panayotou I, Margoni D, Mantzou E, Pervanidou P, Manios Y, et al. Circulating leptin and adiponectin and their relation to glucose metabolism in children with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Pediatr Res.* 2013;74(4):420-6.
251. Biesiada G, Czepiel J, Ptak-Belowska A, Targosz A, Krzysiek-Maczka G, Strzalka M, et al. Expression and release of leptin and proinflammatory cytokines in patients with ulcerative colitis and infectious diarrhea. *J Physiol Pharmacol.* 2012;63(5):471-81.
252. Franchimont D, Roland S, Gustot T, Quertinmont E, Toubouti Y, Gervy MC, et al. Impact of infliximab on serum leptin levels in patients with Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3510-6.
253. Yamamoto K, Kiyohara T, Murayama Y, Kihara S, Okamoto Y, Funahashi T, et al. Production of adiponectin, an anti-inflammatory protein, in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gut.* 2005;54(6):789-96.

254. Pannacciulli N, Vettor R, Milan G, Granzotto M, Catucci A, Federspil G, et al. Anorexia nervosa is characterized by increased adiponectin plasma levels and reduced nonoxidative glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1748-52.
255. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation.* 2000;102(11):1296-301.
256. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Tsiaousi E. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(5):365-83.
257. Ajuwon KM, Spurlock ME. Adiponectin inhibits LPS-induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPARgamma2 expression in adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288(5):R1220-5.
258. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood.* 2000;96(5):1723-32.
259. Weigert J, Obermeier F, Neumeier M, Wanninger J, Filarsky M, Bauer S, et al. Circulating levels of chemerin and adiponectin are higher in ulcerative colitis and chemerin is elevated in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(4):630-7.
260. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Kouroumalis EA. The effect of infliximab on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(9):789-94.
261. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409(6818):307-12.
262. Nagaev I, Bokarewa M, Tarkowski A, Smith U. Human resistin is a systemic immune-derived proinflammatory cytokine targeting both leukocytes and adipocytes. *PLoS One.* 2006;1:e31.
263. Paul G, Schaffler A, Neumeier M, Furst A, Bataille F, Buechler C, et al. Profiling adipocytokine secretion from creeping fat in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(6):471-7.
264. Karmiris K, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. The emerging role of adipocytokines as inflammatory mediators in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(9):847-55.
265. Konrad A, Lehrke M, Schachinger V, Seibold F, Stark R, Ochsenkuhn T, et al. Resistin is an inflammatory marker of inflammatory bowel disease in humans. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(12):1070-4.
266. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest.* 2004;114(1):57-66.
267. Ariyasu H, Takaya K, Hosoda H, Iwakura H, Ebihara K, Mori K, et al. Delayed short-term secretory regulation of ghrelin in obese animals: evidenced by a specific RIA for the active form of ghrelin. *Endocrinology.* 2002;143(9):3341-50.
268. Alexandridis E, Zisimopoulos A, Liratzopoulos N, Katsos I, Manolas K, Kouklakis G. Obestatin/ghrelin ratio: a new activity index in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(10):1557-61.
269. Peracchi M, Bardella MT, Caprioli F, Massironi S, Conte D, Valenti L, et al. Circulating ghrelin levels in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2006;55(3):432-3.
270. Ates Y, Degertekin B, Erdil A, Yaman H, Dagalp K. Serum ghrelin levels in inflammatory bowel disease with relation to disease activity and nutritional status. *Dig Dis Sci.* 2008;53(8):2215-21.
271. Sung EZ, Da Silva NF, Goodyear S, McTernan PG, Sanger GJ, Nwokolo CU. Increased plasma ghrelin following infliximab in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(1):83-9.
272. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1784-92.
273. Yamaguchi N, Kukita T, Li YJ, Martinez Argueta JG, Saito T, Hanazawa S, et al. Adiponectin inhibits osteoclast formation stimulated by lipopolysaccharide from

- Actinobacillus actinomycetemcomitans. FEMS Immunol Med Microbiol. 2007;49(1):28-34.
274. Oshima K, Nampei A, Matsuda M, Iwaki M, Fukuhara A, Hashimoto J, et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. Biochem Biophys Res Commun. 2005;331(2):520-6.
275. Williams GA, Wang Y, Callon KE, Watson M, Lin JM, Lam JB, et al. In vitro and in vivo effects of adiponectin on bone. Endocrinology. 2009;150(8):3603-10.
276. Lee HW, Kim SY, Kim AY, Lee EJ, Choi JY, Kim JB. Adiponectin stimulates osteoblast differentiation through induction of COX2 in mesenchymal progenitor cells. Stem Cells. 2009;27(9):2254-62.
277. Reid IR. Fat and bone. Arch Biochem Biophys. 2010;503(1):20-7.
278. Lenchik L, Register TC, Hsu FC, Lohman K, Nicklas BJ, Freedman BI, et al. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. Bone. 2003;33(4):646-51.
279. Richards JB, Valdes AM, Burling K, Perks UC, Spector TD. Serum adiponectin and bone mineral density in women. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(4):1517-23.
280. Napoli N, Pedone C, Pozzilli P, Lauretani F, Ferrucci L, Incalzi RA. Adiponectin and bone mass density: The InCHIANTI study. Bone. 2010;47(6):1001-5.
281. Jurimae J, Rembel K, Jurimae T, Rehand M. Adiponectin is associated with bone mineral density in perimenopausal women. Horm Metab Res. 2005;37(5):297-302.
282. Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, Akune T, Kubota N, Yamauchi T, et al. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. J Cell Biochem. 2006;99(1):196-208.
283. Modder UI, Roforth MM, Hoey K, McCreedy LK, Peterson JM, Monroe DG, et al. Effects of estrogen on osteoprogenitor cells and cytokines/bone-regulatory factors in postmenopausal women. Bone. 2011;49(2):202-7.
284. Chang CJ, Yen ML, Chen YC, Chien CC, Huang HI, Bai CH, et al. Placenta-derived multipotent cells exhibit immunosuppressive properties that are enhanced in the presence of interferon-gamma. Stem Cells. 2006;24(11):2466-77.
285. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. Endocrinology. 1999;140(4):1630-8.
286. Yang DC, Tsay HJ, Lin SY, Chiou SH, Li MJ, Chang TJ, et al. cAMP/PKA regulates osteogenesis, adipogenesis and ratio of RANKL/OPG mRNA expression in mesenchymal stem cells by suppressing leptin. PLoS One. 2008;3(2):e1540.
287. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. Science. 1995;269(5223):546-9.
288. Iwaniec UT, Wronski TJ, Amblard D, Nishimura Y, van der Meulen MC, Wade CE, et al. Effects of disrupted beta1-integrin function on the skeletal response to short-term hindlimb unloading in mice. J Appl Physiol (1985). 2005;98(2):690-6.
289. Otukonyong EE, Dube MG, Torto R, Kalra PS, Kalra SP. Central leptin differentially modulates ultradian secretory patterns of insulin, leptin and ghrelin independent of effects on food intake and body weight. Peptides. 2005;26(12):2559-66.
290. Laharrague P, Larrouy D, Fontanilles AM, Truel N, Campfield A, Tenenbaum R, et al. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture. FASEB J. 1998;12(9):747-52.
291. Hamrick MW, Della-Fera MA, Choi YH, Pennington C, Hartzell D, Baile CA. Leptin treatment induces loss of bone marrow adipocytes and increases bone formation in leptin-deficient ob/ob mice. J Bone Miner Res. 2005;20(6):994-1001.
292. Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke H, Swick AG. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. Regul Pept. 2000;92(1-3):73-8.
293. Martin A, de Vittoris R, David V, Moraes R, Begeot M, Lafage-Proust MH, et al. Leptin modulates both resorption and formation while preventing disuse-induced bone loss in tail-suspended female rats. Endocrinology. 2005;146(8):3652-9.
294. Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, Gori F, Evans GL, Khosla S, et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. Endocrinology. 2001;142(8):3546-53.

295. Martin A, David V, Malaval L, Lafage-Proust MH, Vico L, Thomas T. Opposite effects of leptin on bone metabolism: a dose-dependent balance related to energy intake and insulin-like growth factor-I pathway. *Endocrinology*. 2007;148(7):3419-25.
296. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med*. 1999;341(12):879-84.
297. Tamura T, Yoneda M, Yamane K, Nakanishi S, Nakashima R, Okubo M, et al. Serum leptin and adiponectin are positively associated with bone mineral density at the distal radius in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2007;56(5):623-8.
298. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2004;351(10):987-97.
299. Morberg CM, Tetens I, Black E, Toubro S, Soerensen TI, Pedersen O, et al. Leptin and bone mineral density: a cross-sectional study in obese and nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5795-800.
300. Koutroubakis IE, Zavos C, Damilakis J, Papadakis G, Neratzoulakis J, Karkavitsas N, et al. Role of ghrelin and insulin-like growth factor binding protein-3 in the development of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(6):e60-5.
301. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;300(2):472-6.
302. Thommesen L, Stunes AK, Monjo M, Grosvik K, Tamburstuen MV, Kjobli E, et al. Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism. *J Cell Biochem*. 2006;99(3):824-34.
303. Zhang H, Xie H, Zhao Q, Xie GQ, Wu XP, Liao EY, et al. Relationships between serum adiponectin, apelin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in post-menopausal Chinese women. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(10):707-11.
304. Fisher A, Southcott E, Li R, Srikusalanukul W, Davis M, Smith P. Serum resistin in older patients with hip fracture: Relationship with comorbidity and biochemical determinants of bone metabolism. *Cytokine*. 2011;56(2):157-66.
305. Wang DH, Hu YS, Du JJ, Hu YY, Zhong WD, Qin WJ. Ghrelin stimulates proliferation of human osteoblastic TE85 cells via NO/cGMP signaling pathway. *Endocrine*. 2009;35(1):112-7.
306. Liang QH, Liu Y, Wu SS, Cui RR, Yuan LQ, Liao EY. Ghrelin inhibits the apoptosis of MC3T3-E1 cells through ERK and AKT signaling pathway. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;272(3):591-7.
307. Deng F, Ling J, Ma J, Liu C, Zhang W. Stimulation of intramembranous bone repair in rats by ghrelin. *Exp Physiol*. 2008;93(7):872-9.
308. Nouh O, Abd Elfattah MM, Hassouna AA. Association between ghrelin levels and BMD: a cross sectional trial. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(7):570-2.
309. Gonnelli S, Caffarelli C, Del Santo K, Cadirni A, Guerriero C, Lucani B, et al. The relationship of ghrelin and adiponectin with bone mineral density and bone turnover markers in elderly men. *Calcif Tissue Int*. 2008;83(1):55-60.
310. Amini P, Cahill F, Wadden D, Ji Y, Pedram P, Vidyasankar S, et al. Beneficial association of serum ghrelin and peptide YY with bone mineral density in the Newfoundland population. *BMC Endocr Disord*. 2013;13:35.
311. Napoli N, Pedone C, Pozzilli P, Lauretani F, Bandinelli S, Ferrucci L, et al. Effect of ghrelin on bone mass density: the InChianti study. *Bone*. 2011;49(2):257-63.
312. Xie H, Tang SY, Luo XH, Huang J, Cui RR, Yuan LQ, et al. Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int*. 2007;80(3):201-10.
313. Moschen AR, Geiger S, Gerner R, Tilg H. Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin and its role in inflammation-related bone disease. *Mutat Res*. 2010;690(1-2):95-101.
314. Peng XD, Xie H, Zhao Q, Wu XP, Sun ZQ, Liao EY. Relationships between serum adiponectin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese men. *Clin Chim Acta*. 2008;387(1-2):31-5.

315. Tohidi M, Akbarzadeh S, Larijani B, Kalantarhormozi M, Ostovar A, Assadi M, et al. Omentin-1, visfatin and adiponectin levels in relation to bone mineral density in Iranian postmenopausal women. *Bone*. 2012;51(5):876-81.
316. Iacobellis G, Iorio M, Napoli N, Cotesta D, Zinamosca L, Marinelli C, et al. Relation of adiponectin, visfatin and bone mineral density in patients with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(1):e12-5.
317. Kamio N, Kawato T, Tanabe N, Kitami S, Morita T, Ochiai K, et al. Vaspin attenuates RANKL-induced osteoclast formation in RAW264.7 cells. *Connect Tissue Res*. 2013;54(2):147-52.
318. Zhu X, Jiang Y, Shan PF, Shen J, Liang QH, Cui RR, et al. Vaspin attenuates the apoptosis of human osteoblasts through ERK signaling pathway. *Amino Acids*. 2013;44(3):961-8.
319. Wittamer V, Bondue B, Guillabert A, Vassart G, Parmentier M, Communi D. Neutrophil-mediated maturation of chemerin: a link between innate and adaptive immunity. *J Immunol*. 2005;175(1):487-93.
320. Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I, et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med*. 2003;198(7):977-85.
321. Zabel BA, Allen SJ, Kulig P, Allen JA, Cichy J, Handel TM, et al. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. *J Biol Chem*. 2005;280(41):34661-6.
322. Muruganandan S, Roman AA, Sinal CJ. Role of chemerin/CMKLR1 signaling in adipogenesis and osteoblastogenesis of bone marrow stem cells. *J Bone Miner Res*. 2010;25(2):222-34.
323. Terzoudis S, Malliaraki N, Damilakis J, Dimitriadou DA, Zavos C, Koutroubakis IE. Chemerin, visfatin, and vaspin serum levels in relation to bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016.
324. Korhonen N, Niemi S, Parkkari J, Sievanen H, Palvanen M, Kannus P. Continuous decline in incidence of hip fracture: nationwide statistics from Finland between 1970 and 2010. *Osteoporos Int*. 2013;24(5):1599-603.
325. Rosen CJ, Klibanski A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *Am J Med*. 2009;122(5):409-14.
326. Karmiris K, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin--implications for inflammatory bowel disease. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52(8):855-66.
327. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*. 2007;178(3):1748-58.
328. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998;43(1):29-32.
329. Waluga M, Hartleb M, Boryczka G, Kukla M, Zwirska-Korczala K. Serum adipokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6912-7.
330. DeFilippis EM, Webb C, Warren RU, Tabani S, Bosworth BP, Scherl EJ. Letter: low muscle mass and disordered eating as causes of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(12):1303-4.
331. Muruganandan S, Dranse HJ, Rourke JL, McMullen NM, Sinal CJ. Chemerin neutralization blocks hematopoietic stem cell osteoclastogenesis. *Stem Cells*. 2013;31(10):2172-82.
332. Muruganandan S, Parlee SD, Rourke JL, Ernst MC, Goralski KB, Sinal CJ. Chemerin, a novel peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) target gene that promotes mesenchymal stem cell adipogenesis. *J Biol Chem*. 2011;286(27):23982-95.
333. He J, Li JC, Xie H, Xu ZH, Sun YW, Shan Q. Serum Chemerin Levels in relation to Osteoporosis and Bone Mineral Density: A Case-Control Study. *Dis Markers*. 2015;2015:786708.
334. Heiker JT, Kloting N, Kovacs P, Kuettner EB, Strater N, Schultz S, et al. Vaspin inhibits kallikrein 7 by serpin mechanism. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(14):2569-83.

335. Kloting N, Kovacs P, Kern M, Heiker JT, Fasshauer M, Schon MR, et al. Central vaspin administration acutely reduces food intake and has sustained blood glucose-lowering effects. *Diabetologia*. 2011;54(7):1819-23.
336. Assadi M, Salimipour H, Akbarzadeh S, Nemati R, Jafari SM, Bargahi A, et al. Correlation of circulating omentin-1 with bone mineral density in multiple sclerosis: the crosstalk between bone and adipose tissue. *PLoS One*. 2011;6(9):e24240.
337. Dragojevic J, Zupan J, Haring G, Herman S, Komadina R, Marc J. Triglyceride metabolism in bone tissue is associated with osteoblast and osteoclast differentiation: a gene expression study. *J Bone Miner Metab*. 2013;31(5):512-9.
338. Ghishan FK, Kiela PR. Advances in the understanding of mineral and bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;300(2):G191-201.
339. Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Tabb K, Rachmilewitz D. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(9):1483-90.
340. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002;359(9321):1929-36.
341. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A. Approaches to the targeting of treatment for osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(8):425-31.
342. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-53.
343. Best WR, Bectel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.
344. Koutroubakis IE, Zavos C, Damilakis J, Papadakis GZ, Neratzoulakis J, Karkavitsas N, et al. Low bone mineral density in Greek patients with inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors. *Ann Gastroenterol*. 2011;24(1):41-6.
345. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Laurberg S, Mosekilde L. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut*. 2000;46(2):176-81.
346. Hyams JS, Wyzga N, Kreutzer DL, Justinich CJ, Gronowicz GA. Alterations in bone metabolism in children with inflammatory bowel disease: an in vitro study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24(3):289-95.
347. Heijckmann AC, Huijberts MS, Schoon EJ, Geusens P, de Vries J, Menheere PP, et al. High prevalence of morphometric vertebral deformities in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(8):740-7.
348. Siffledeen JS, Siminoski K, Jen H, Fedorak RN. Vertebral fractures and role of low bone mineral density in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(6):721-8.
349. Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. FRAX and risk of vertebral fractures: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res*. 2009;24(11):1793-9.
350. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2011;22(9):2395-411.
351. Czerwinski E, Kanis JA, Osieleńec J, Kumorek A, Milert A, Johansson H, et al. Evaluation of FRAX to characterise fracture risk in Poland. *Osteoporos Int*. 2011;22(9):2507-12.
352. Cheng CK, McDonald-Blumer H, Boire G, Pope JE, Haraoui B, Hitchon CA, et al. Care gap in patients with early inflammatory arthritis with a high fracture risk identified using FRAX(R). *J Rheumatol*. 2010;37(11):2221-5.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη πάθηση του γαστρεντερικού σωλήνα. Η συχνότητα των ΙΦΝΕ παγκοσμίως ποικίλλει και για την ΕΚ είναι 0,5-24,5/100,000 κατοίκους και για την ΝC είναι 0,1-16/100,000 κατοίκους. Η συχνότητά τους στον Δυτικό Κόσμο φαίνεται να είναι διπλάσια σε σύγκριση με την Ασία (ετήσιος επιπολασμός σε Δυτικές χώρες ΝC 6.5/100.000, ΕΚ 10.8/100.000 , σε χώρες Ασίας ΝC 3.1/100.000, ΕΚ 4.1/100.000 κατοίκους). Είναι γνωστό ότι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν χαμηλή οστική πυκνότητα (ΒΜD) και παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, 40% μεγαλύτερο από τον γενικό πληθυσμό και αυξάνεται με την ηλικία. Ο παθογενετικός μηχανισμός της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι πολυπαραγοντικός και μόνο μερικώς κατανοητός. Μερικοί από τους παράγοντες που επηρεάζουν την ομοιοστάση του ασβεστίου και την οστική αναδιαμόρφωση είναι η χρόνια φλεγμονή, έλλειψη βιταμίνης D, χρήση στεροειδών, κάπνισμα, χαμηλός δείκτης μάζας σώματος. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η χαμηλή οστική πυκνότητα δεν είναι σε ευθεία αναλογία με τον κίνδυνο οστικού κατάγματος, κάτι που αναδεικνύει την ανάγκη να συμπεριλάβουμε περισσότερους παράγοντες υπόψιν για την εκτίμηση πιθανότητας οστικού κατάγματος. Ο Π.Ο.Υ. πρόσφατα ανέπτυξε έναν αλγόριθμο εκτίμησης πιθανότητας μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος βασισμένος σε κλινικούς παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης με ή χωρίς την μέτρηση οστικής πυκνότητας. Ο αλγόριθμος αυτός βασίζεται σε μετα-αναλύσεις από πληθυσμιακές μελέτες κοορτής και παρέχει 2 βασικά αποτελέσματα. Πρώτον, την δεκαετή πιθανότητα μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος (σπονδυλική στήλη, ισχύω, ωμοπλάτη) και δεύτερον, την δεκαετή πιθανότητα κατάγματος ισχίου μόνο βάση μετρούμενης οστικής πυκνότητας.

Έχει επίσης διατυπωθεί η υπόθεση ότι η συσχέτιση χαμηλού ΒΜΙ και οστεοπορωτικών καταγμάτων θα μπορούσε να αποδοθεί στις δράσεις ορμονοδραστικών μορίων που παράγονται από τον λιπώδη ιστό και λέγονται λιποκυτταροκίνες. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι οι λιποκυτταροκίνες chemerin, visfatin και vaspin επιδρούν στην οστική πυκνότητα με διαφορετικούς μηχανισμούς. Συγκεκριμένα, αναστολή της chemerin ή του υποδοχέα CMKLR1 είχε σαν αποτέλεσμα επαγόμενη οστεοβλαστογένεση σε επίμυες κάτι που καταδεικνύει την αρνητική δράση της στην οστική πυκνότητα. Η Visfatin φαίνεται να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών με δόσοεξαρτώμενο τρόπο και να σταματά την διαφοροποίηση των οστεοκλαστών, καταστέλλοντας τον παράγοντα RANK, NFATc1 και την έκφραση cathepsin K. Η vaspin φαίνεται να παρουσιάζει βάσει πρόσφατων δεδομένων μια διπλή δράση αναστέλλοντας την RANKL επαγόμενη οστεοκλαστογένεση και επάγοντας την οστεοβλαστογένεση αναστέλλοντας την απόπτωση αυτών. Σκοπός της διδακτορικής διατριβής ήταν:

- Η καταγραφή των επιδημιολογικών, κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων, σχετικά με την οστεοπόρωση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, που παρακολουθούνται στη Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου.
- Η εκτίμηση κινδύνου μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ με την βοήθεια του FRAX score και σύγκριση ανάμεσα σε ασθενείς με νόσο

Crohn και ελκώδους κολίτιδας καθώς και σύγκριση του FRAX αλγορίθμου με /χωρίς την μέτρηση οστικής πυκνότητας.

- Η εκτίμηση επίδρασης των λιποκυτταροκινών Chemerin, Visfatin, Vaspin στην οστική πυκνότητα σε κρητικούς ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Μειωμένη οστική πυκνότητα βρέθηκε στο 61% των ασθενών με ΙΦΝΕ, εκ των οποίων 40% εμφάνισαν οστεοπενία και 21% εμφάνισαν οστεοπόρωση. Οι οστεοπορωτικοί ασθενείς είχαν σημαντικά μειωμένο λιπώδη ιστό σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική οστική πυκνότητα (OR 0.89, $p=0.01$). Η μέση δεκαετή πιθανότητα ενός μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος υπολογίστηκε στο 7.1% βασιζόμενο μόνο στα κλινικά δεδομένα, ενώ λαμβάνοντας υπόψιν κλινικά δεδομένα και οστική πυκνότητα υπολογίστηκε 6.2%, καταδεικνύοντας μια υπερεκτίμηση στατιστικώς σημαντική ($p=0.001$). Οι ασθενείς με νόσο του Crohn εμφάνισαν μεγαλύτερη πιθανότητα μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος και κατάγματος ισχίου σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΕΚ ($p=0.005$, $p=0.04$ αντίστοιχα).

Σχετικά με τις αντιποκίνες βρήκαμε ότι η chemerin ορού ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σύγκριση με ΥΜ ($p<0.0001$), ενώ η visfatin ορού ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με νόσο Crohn σε σύγκριση με ασθενείς με ΕΚ ($p=0.039$). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση καταγράφηκε μια σημαντική ανεξάρτητη συσχέτιση της οστεοπόρωσης με τα επίπεδα ορού visfatin και chemerin καθώς και με την ηλικία αλλά όχι με τον δείκτη μάζας σώματος ή την σωματική κατανομή βάρους (body mass composition).

Τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής δείχνουν την επίδραση των λιποκυτταροκινών στην οστική πυκνότητα των ασθενών με ΙΦΝΕ, όπως και την σημαντικότητα της πρόβλεψης μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος με την χρήση του FRAX αλγορίθμου ώστε να υπάρξει ανάλογη αντιμετώπιση και παρακολούθηση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Μέσα από όλη αυτήν την ανάλυση αναδεικνύεται ο σημαντικός ρόλος του λιπώδους ιστού στην διαμόρφωση του οστεοπορωτικού status των ασθενών με ΙΦΝΕ, προσφέροντας το επιστημονικό πεδίο για περαιτέρω μελέτες.

Summary

Inflammatory bowel diseases (IBD) are considered to be a chronic inflammatory process of the gastrointestinal tract. The incidence of IBD worldwide varies from 0.5-24.5 /100.000 for UC and 0.1-16/100.000 habitants for Crohn disease. The incidence of IBD in western populations seems to be double compared with population from Middle East. (Annual incidence rates in western populations are for CD patients 6.5/100.000, and for UC patients 10.8/100.000, while in populations in Asia the annual incidence rates for Crohn disease is 3.1/100.000 and for UC 4.1/100.000 habitants respectively). It is well known that IBD patients present low bone mineral density (BMD) and they show an increased risk of osteoporotic fractures, 40% higher than the general population which is increased with age. The pathogenetic mechanism of osteoporosis is multifactorial in IBD patients and only partially understood. Some of the factors that affect the homeostasis of calcium and bone remodeling are the chronic inflammation, vitamin D deficiency, smoking, use of steroids, and low BMI. There are indications that low BMD is not in direct proportion with the fracture risk, fact that underlines the necessity of finding more risk factors for the evaluation of osteoporotic fracture risk. WHO has recently developed FRAX score, which is an algorithm for the evaluation of fracture risk based on clinical factors considering or not the measurement of BMD. This algorithm was calculated based on population cohort studies and provides two basic results. Firstly, the 10-year probability of a major osteoporotic fracture (clinical spine, hip, forearm or shoulder), and secondly, the 10-year probability of a hip fracture alone. The algorithm is available through the web at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index>.

Body mass index (BMI) is negatively correlated with high fracture rates and bone mineral density (BMD) is positively correlated with increased fat mass. It has been hypothesized that these associations could probably be caused by the action of hormone-like substances called adipocytes derived directly from the fat tissue. Experimental data in rats showed that chemerin, visfatin and vaspin have an impact on BMD with different mechanisms. More specifically, inhibition of chemerin or CMKLR1 receptor influences negatively osteoblastogenesis and bone mineralization and also has an inhibitory action in osteoclastogenesis. Visfatin has been shown to stimulate the proliferation of osteoblasts in a dose dependent fashion and also to block osteoclast differentiation by suppressing RANK, NFATc1 and cathepsin K expression [19]. Recent data showed that vaspin has also a double sword action as it inhibits the RANKL-induced osteoclastogenesis and promotes osteoblastogenesis due to the suspension of the apoptosis of osteoblasts. Aim of the present study was:

- To find the incidence of osteoporosis in IBD Greek patients.
- To evaluate the accuracy of pre-BMD FRAX score in Greek IBD population in order to identify the patients who need medical therapy, scanning with DXA, or just close follow-up/reassurance. We also evaluated and compared the fracture risk in patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC).

- To investigate the role of fat mass and adipocytes chemerin, visfatin, and vaspin in the development of osteoporosis in IBD patients.

Reduced BMD was found in 73 (61%) IBD patients, of whom 48 (40%) had osteopenia and 25 (21%) osteoporosis. Osteoporotic patients had a significantly lower total fat mass than the osteopenic patients and the patients with normal BMD (OR: 0.89, 95%CI 0.83-0.95 p=0.01). The median 10-year probability of a major osteoporotic fracture for IBD patients based on clinical data was 7.1 %, and including the BMD was 6.2 %. A significant overestimation with the first method was found (P = 0.01). Both scores with and without BMD were significantly higher in CD patients compared with UC patients (P = 0.02 and P = 0.005, respectively).

Serum chemerin was higher in IBD patients than HC (CD: 13.67.1±5.8, UC: 13.9±4.3 vs. HC: 7.8±2.6 ng/mL, OR 0.95, 95%CI 0.93-0.98, P<0.0001).

Serum visfatin levels in CD patients were significantly higher than UC patients (9.3±14.01 vs. 6.5±7.2 ng/mL, OR 0.86, 95%CI 0.80 -0.92, P=0.039). In multivariate logistic regression analysis, a significant independent association of osteoporosis (T-score ≤2.5 SD) with age (OR 1.04, 95%CI 1.01-1.08, P=0.02), visfatin (OR 0.78, 95%CI 0.63-0.97, P=0.02), and chemerin levels (OR 0.83, 95%CI 0.70-0.98, P=0.03) but not with body mass index or body composition was found.

The results of the present study illustrate the impact of adipocytes action on the BMD of Greek IBD patients, as well as the great importance of predicting the risk of a major osteoporotic fracture, using FRAX algorithm. So though these results, the important role of white adipose tissue regarding the osteoporotic status of IBD patients is revealed, offering an opened field for further investigations.

**ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΚΑΙ ΑΡΘΡΟΥ
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ**

Increased Fracture Risk Assessed by Fracture Risk Assessment Tool in Greek Patients with Crohn's Disease

Sotirios Terzoudis · Christos Zavos · John Damilakis · John Neratzoulakis ·
Daphne Anna Dimitriadi · Maria Roussomoustakaki · Elias A. Kouroumalis ·
Ioannis E. Koutroubakis

Received: 5 April 2012 / Accepted: 17 July 2012 / Published online: 3 August 2012
© Springer Science+Business Media, LLC 2012

Abstract

Background The World Health Organization has recently developed the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) based on clinical risk factors and bone mineral density (BMD) for evaluation of the 10-year probability of a hip or a major osteoporotic fracture. The aim of this study was to evaluate the use of the FRAX tool in Greek patients with inflammatory bowel disease (IBD).

Methods FRAX scores were applied to 134 IBD patients [68 Crohn's disease (CD); 66 ulcerative colitis (UC)] who underwent dual-energy X-ray absorptiometry scans at the femoral neck and lumbar spine during the period 2007–2012. Calculation of the FRAX scores, with or without BMD, was made through a web-based probability model used to compute individual fracture probabilities according to specific clinical risk factors.

Results The median 10-year probability of a major osteoporotic fracture for IBD patients based on clinical data was 7.1 %, and including the BMD was 6.2 %. A significant overestimation with the first method was found ($P = 0.01$). Both scores with and without BMD were significantly higher in CD patients compared with UC patients

($P = 0.02$ and $P = 0.005$, respectively). The median 10-year probability of hip fracture based on clinical data was 0.8 %, and including the BMD was 0.9 %. The score with use of BMD was significantly higher in CD compared with UC patients ($P = 0.04$).

Conclusions CD patients have significantly higher FRAX scores and possibly fracture risk compared with UC patients. The clinical FRAX score alone seems to overestimate the risk of osteoporotic fracture in Greek IBD patients.

Keywords Crohn's disease · Fracture · Osteoporosis · Ulcerative colitis

Introduction

It is well known that patients with inflammatory bowel disease (IBD) have low bone mineral density (BMD) and are at increased fracture risk. The overall risk of fractures is 40 % greater than that of the general population and increases with age [1–3]. The pathogenetic mechanism of osteoporosis in IBD patients is only partially understood. Possible causes include: chronic inflammation, lack of vitamin D, steroid use, sex hormones deficiency, abnormalities in calcium homeostasis, smoking, and low body mass index (BMI) [4–6]. Use of steroids is associated with inhibition of osteoblastogenesis and promotion of osteoblast apoptosis leading to a significant reduction in bone formation. Poor nutritional status and malabsorption (particularly affecting vitamin D, vitamin K, and Ca^{2+} homeostasis), common conditions in IBD, are associated with renal calcium reabsorption and bone resorption. There is evidence that mediators involved in chronic inflammation such as tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1, IL-6, interferon

S. Terzoudis · C. Zavos · D. A. Dimitriadi ·
M. Roussomoustakaki · E. A. Kouroumalis ·
I. E. Koutroubakis (✉)
Department of Gastroenterology, University Hospital
of Heraklion, P.O. Box 1352, 71110 Heraklion, Crete, Greece
e-mail: ikoutroub@med.uoc.gr

J. Damilakis
Department of Medical Physics, University Hospital
of Heraklion, Crete, Greece

J. Neratzoulakis
Department of Radiology, University Hospital of Heraklion,
Crete, Greece

(IFN)- γ , receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANK) and its ligand RANKL or osteoprotegerin regulate bone remodeling, activate osteoclasts, and finally contribute to the development of osteoporosis [4, 5].

The most common and widely used technique for evaluation of fracture risk in everyday practice is dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). This technique measures the BMD mainly in the femoral neck and the lumbar spine. The measurements are expressed as Z-score, reflecting the number of standard deviations (SDs) above or below the mean for an age-matched population, and T-score, reflecting the number of SDs above or below the mean for a young adult population [7, 8]. There is evidence that low BMD is not in direct proportion with the fracture risk and most fractures occur in individuals with a BMD T-score above the operational threshold [9, 10]. The correlation between BMD and fracture risk is in dispute in different patient populations including IBD [11–14], suggesting that we need to include more factors than BMD prior to commencing any antiosteoporotic treatment [15].

The World Health Organization (WHO) has recently developed a Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) based on clinical risk factors with or without measurement of BMD [16]. This algorithm is based on meta-analyses from population-based cohort studies and provides two main results: firstly, the 10-year probability of a major osteoporotic fracture (clinical spine, hip, forearm or shoulder), and secondly, the 10-year probability of a hip fracture alone. The algorithm is available through the web at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index>. The Osteoporosis Guidelines Group [17] recommends use of the FRAX score to set thresholds for medical treatment and the necessity for DXA in patients with osteoporosis [18, 19].

Our aim is to evaluate the accuracy of pre-BMD FRAX score in Greek IBD population in order to identify the patients who need medical therapy, scanning with DXA, or just close follow-up/reassurance. We also evaluated and compared the fracture risk in patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC).

Methods

Patients

We evaluated FRAX score with and without BMD in 134 consecutive IBD patients who underwent DXA scanning from January 2007 to March 2012 at the University Hospital of Heraklion, Crete, Greece. The following exclusion criteria were applied: age under 18 years old, celiac disease, diabetes mellitus, malabsorption syndromes, concurrent liver disease, renal disease, hypogonadism, parathyroid disorders or untreated disorders of the thyroid.

The Montreal classification was used for CD and UC, respectively [20]. The activity of the CD patients was assessed by the CD Activity Index (CDAI) [21]. For the patients with UC, we used the Simple Clinical Colitis Activity Index [22]. A written informed consent was obtained from all patients, and the protocol of the study has been approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Heraklion.

In this study we recorded age, sex, body mass index (BMI), type, location and severity of the disease, medical therapy, current smoking and alcohol use, menopausal status, and corticosteroid use both at present and in the past. IBD patients who had undergone surgery were also included in this study. Baseline characteristics of the patients at time of DXA scanning are presented in Table 1. Twenty-eight IBD patients (13 UC, 15 CD, 20.9 %) under corticosteroid treatment, and 73 (29 UC, 44 CD, 54.5 %) with past history of corticosteroid treatment were included in this study. The mean number of cycles of corticosteroid use was 4.8 ± 3.1 , and the mean duration of this treatment was 21.7 ± 14.8 months.

BMD was recorded by the same Lunar Prodigy dual-energy X-ray absorptiometry system (Lunar Prodigy, GE, USA) in the lumbar spine (L1–L4) and in the femoral neck. WHO guidelines were used for the definition of osteopenia and osteoporosis: T-score > -1 SD at both lumbar spine and hip according to the guidelines was the threshold for normal BMD; T-score between -1.0 and -2.5 SD at either lumbar spine or hip or both was considered osteopenic; and finally T-score < -2.5 SD at either lumbar spine or hip or both suggested an osteoporotic status.

FRAX Score

Fracture probability was estimated using the FRAX score tool based on the Italian algorithm. This algorithm demands the completion of the following fields: age (years), height (cm), weight (kg), history of trauma fracture (spontaneous or arising from trauma which in healthy controls would not have resulted in a fracture), history of parental hip fracture, current smoking, drinking three or more units of alcohol per day, current glucocorticoid use (defined as more than 7.5 mg prednisolone, or equivalent, in the last 3 months), a diagnosis of concomitant rheumatoid arthritis, and the existence of a secondary cause of osteoporosis. IBD is one of the causes of secondary osteoporosis, thus all patients were considered as having a secondary cause of osteoporosis. The output of FRAX is the 10-year probability of a major osteoporotic fracture (hip, clinical spine, humerus or wrist fracture) and the 10-year probability of hip fracture. The questionnaire was completed by telephone interview. We calculated FRAX scores for all patients twice: the first time without using the

Table 1 Baseline characteristics of the inflammatory bowel disease patients

	Osteopenic	Osteoporotic	Normal
<i>UC</i>			
Sex			
Male	21 (63.6 %)	1 (33.3 %)	17 (56.7 %)
Female	12 (36.4 %)	2 (66.6 %)	13 (43.3 %)
Age (years)	59.7 (12.55)	58 (14)	50.2 (12.32)
BMI (kg/m ²)	25.7 (3.35)	22.6 (0.47)	29.6 (4.69)
Disease duration (years)	15.3 (8.7)	5.9 (5.3)	13.6 (8.6)
Surgery	3 (9.1 %)	0	2 (6.6 %)
Disease location			
Rectum	14 (42.4 %)	0	9 (30.0 %)
Left	10 (30.3 %)	1 (33.3 %)	14 (46.7 %)
Total	9 (27.3 %)	2 (66.6 %)	7 (23.3 %)
Medication			
5-ASA derivatives	32 (96.9 %)	3 (100 %)	28 (93.3 %)
Steroids	5 (15.2 %)	0	8 (26.7 %)
Immunosuppressants	5 (15.2 %)	1 (33.0 %)	4 (13.3 %)
Anti-TNF	1 (3.0 %)	0	1 (3.3 %)
Anti-osteoporotic treatment	6 (18.2 %)	2 (66.6 %)	3 (10.0 %)
<i>CD</i>			
Sex			
Male	14 (48.3 %)	8 (66.6 %)	12 (44.4 %)
Female	15 (51.7 %)	4 (33.3 %)	15 (56.6 %)
Age (years)	51.1 (13.8)	57.6 (18.5)	38.7 (8.6)
BMI (kg/m ²)	25.1 (7)	23.3 (3)	26.6 (5.7)
Disease duration (years)	12.9 (8.2)	17.2 (14.6)	10.3 (4.9)
Surgery	8 (27.6 %)	2 (16.7 %)	2 (7.4 %)
Disease location			
Ileal	13 (44.8 %)	4 (33.3 %)	6 (22.2 %)
Colonic	9 (31.0 %)	4 (33.3 %)	8 (29.6 %)
Ileocolonic	6 (20.7 %)	4 (33.3 %)	8 (29.6 %)
Upper GI	1 (3.4 %)		2 (7.4 %)
Ileocolonic + UGI		2 (7.4 %)	
Colonic + UGI			1 (3.7 %)
Medication			
5-ASA derivatives	17 (58.6 %)	6 (50 %)	18 (66.7 %)
Steroids	7 (24.1 %)	4 (33.3 %)	4 (14.8 %)
Budesonide	4 (13.8 %)	1 (8.3 %)	5 (18.5 %)
Immunosuppressants	16 (55.2 %)	6 (50 %)	13 (48.1 %)
Anti-TNF	3 (10.3 %)	5 (41.7 %)	7 (25.9 %)
Anti-osteoporotic treatment	4 (13.8 %)	3 (25 %)	0

UC ulcerative colitis, *CD* Crohn's disease, *BMI* body mass index, *5-ASA* 5-aminosalicylate, *TNF* tumor necrosis factor, *GI* gastrointestinal, *UGI* upper gastrointestinal

BMD measurements, and the second time we recalculated all FRAX scores including the measurement of *T*-score at the femoral neck.

Statistical Analysis

The Kolmogorov–Smirnov test was used to assess the normality of the data. Since the values were not normally

distributed, results are presented as median values and their ranges. The interquartile range (IQR) was calculated as the distance between the 25th percentile and the 75th percentile. Box and whisker plots are used to summarize and display data. Comparisons between two groups were made by Student's *t* test or Mann–Whitney's *U* test. Correlations between the examined parameters were analyzed with the Pearson's correlation method. Bland–Altman plot is used

to provide graphical representation of the comparison of pre-FRAX and FRAX scores. A level of $P < 0.05$ was considered statistically significant. All statistical calculations were processed using the MedCalc software package (MedCalc Software, Belgium).

Results

T-scores at the lumbar spine and femoral neck of CD patients were not significantly different compared with UC patients ($P = 0.31$ and $P = 0.13$, respectively). Similarly Z-scores at the lumbar spine and femoral neck were not different between UC and CD patients ($P = 0.37$ and $P = 0.11$, respectively). Using the WHO’s diagnostic criteria, 57 IBD patients (30 UC; 27 CD) were classified as normal, 62 (33 UC; 29 CD) were osteopenic, and 15 (3 UC; 12 CD) were classified as osteoporotic.

The median 10-year probability of a major osteoporotic fracture for IBD patients based on clinical data was found as 7.1 % (IQR 4.5–9.0 %), and including the BMD as 6.2 % (IQR 3.7–9.4 %) with a significant difference among them in the paired analysis ($P = 0.01$). Both scores were significantly higher in females ($P = 0.01$), but when the postmenopausal women were excluded both sexes had similar scores ($P = 0.76$). The 10-year risk of a major osteoporotic fracture calculated without and with BMD was significantly higher in CD patients compared with UC patients ($P = 0.02$ and $P = 0.005$, respectively) (Fig. 1). The bias between the FRAX score estimations with and without BMD was 1.0 % (Fig. 2). The FRAX score without using the BMD information resulted in an overestimation of fracture probability in comparison with the FRAX score estimated taking BMD into account. The 95 % limits of agreement were: 7.9 (lower limit) and 9.8 (upper limit). Ten data points were outside the calculated confidence intervals. This analysis shows that estimation of FRAX score using BMD is preferable compared with that without BMD.

The median 10-year probability of hip fracture for IBD patients based on clinical data was 0.8 % (IQR: 0.4–2.2 %) and including the BMD was 0.9 % (IQR: 0.2–2.5 %). No significant difference between pre-BMD and including BMD score was found ($P = 0.87$). These scores were similar in both sexes ($P = 0.15$). The 10-year probability of hip fracture based on clinical data was higher in CD compared with UC patients, but the difference was not statistically significant ($P = 0.18$). On the other hand the score with use of BMD was significantly higher in CD compared with UC patients ($P = 0.04$) (Fig. 3).

Six CD patients (8.8 %) had a high risk for a major osteoporotic fracture (10-year probability >20 %). No significant associations between FRAX scores and clinical

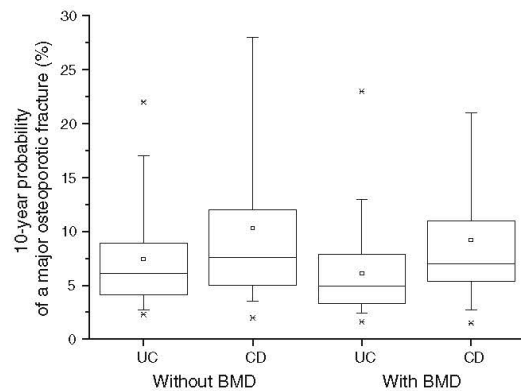


Fig. 1 Distribution of 10-year probability of a major osteoporotic fracture with and without bone mineral density (BMD) in inflammatory bowel disease patients. Boxes indicate the interquartile range with median value. Bars show the 5th and 95th percentiles, and data points representing the 1st and 99th percentiles are shown as stars

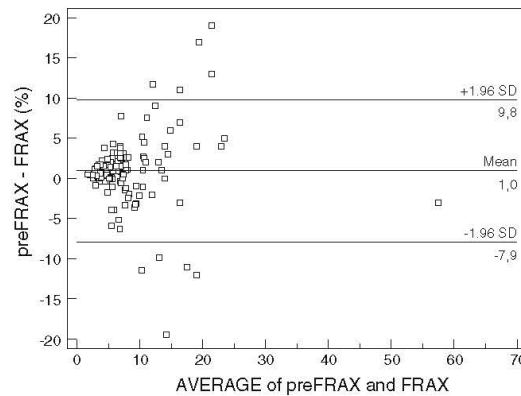


Fig. 2 Limits of agreement (95 %) between 10-year probability of a major osteoporotic fracture without bone mineral density (pre-FRAX) and including bone mineral density (FRAX) scores in inflammatory bowel disease patients

characteristics (localization, history of surgery, treatment) of IBD patients were found.

Discussion

In daily practice most physicians use the T-score as the only marker in decision-making for antiosteoporotic treatment in IBD patients. However, with this practice they often under- or overestimate the need for treatment. It seems that the FRAX score is a much more integrated approach in assessing fracture risk, since it takes into account factors such as age, sex, BMI, smoking, alcohol consumption, and previous fractures, related with higher

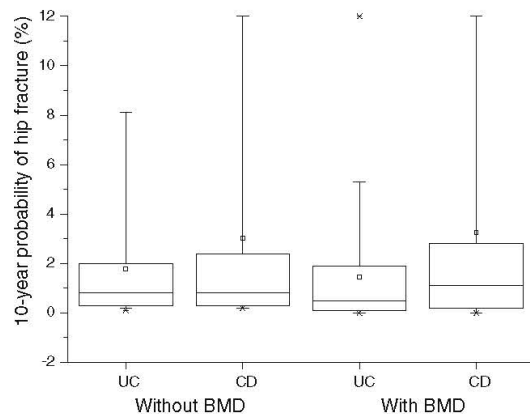


Fig. 3 Distribution of 10-year probability of hip fracture with and without bone mineral density (BMD) in inflammatory bowel disease patients. Boxes indicate the interquartile range with median value. Bars show the 5th and 95th percentiles, and data points representing the 1st and 99th percentiles are shown as stars

fracture risk. The present study showed that the clinical (pre-BMD) FRAX score rather overestimates the fracture risk in Greek IBD patients. Therefore, the pre-BMD FRAX score could be used in order to categorize the patients at risk but it is not able to replace the including BMD FRAX score. In a study from the UK, Goodhand et al. [23] found that the clinical FRAX score alone can accurately (sensitivity 100 %) predict the risk of osteoporotic fracture. However, our results showed that estimation of FRAX score using BMD is preferable compared with that without BMD. Based on the existing data, we could suggest use of the clinical FRAX as a first test to select the patients who need DXA scan, and the included BMD FRAX in order to consider specific treatment for osteoporosis. The use of clinical FRAX could reduce the need and the cost of DXA scans, and the use of FRAX with BMD could help in treatment decisions especially in CD patients who have high clinical risk of fracture. We think, however, that these data are rather preliminary to dictate specific treatment decisions, and that the application of the guidelines written by the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) [17] in IBD patients merits future investigation.

The findings of our study confirm our previous reports where no significant differences between CD and UC patients concerning *T*- and *Z*-scores were found [24, 25]. The present study, the first one with a comparison of FRAX scores between UC and CD patients, showed that the 10-year probability of a major osteoporotic fracture and of hip fracture (mainly the score with use of BMD) were significantly higher in CD compared with UC. There is evidence from epidemiological studies that the prevalence of fractures and fracture risk is more elevated in CD than

UC patients [26, 27]. It could be suggested that the systemic inflammatory response and abnormalities in calcium homeostasis may induce increased BMD loss in CD compared with UC. Our observations are in agreement with the findings of Hyams et al. [28], who reported disorders in bone formation and architecture in children with CD but not in those with UC.

Six CD patients (8.8 %) showed a high risk of major osteoporotic fracture (10-year probability >20 %), which alerted us to follow them up more closely with DXA scanning annually and aggressive treatment with diphosphonates and calcium supplement, since vertebral fractures can be either asymptomatic or underdiagnosed by physicians in 20 % of the patients [29, 30]. Preexistence of vertebral fracture is an independent risk factor for fracture relapses [31].

A limitation of our study is the absence of country-specific data on osteoporosis in the general Greek population. Since it has been suggested that in this case a regional model might be constructed [32–34], we used the existing data of Italy in the calculation of FRAX score. Another limitation is that the FRAX tool was designed for assessing osteoporosis in the general population and for ages older than 40 years and not specifically for IBD patients. Considering that a large proportion of IBD patients are younger than 40 years the FRAX tool may overestimate the fracture risk in these patients, because of the age-related BMD loss. Finally, the duration and dose of corticosteroid use, necessary in the FRAX calculations, cannot always be measured accurately, thereby leading to inaccuracies.

In conclusion, the clinical FRAX score alone cannot replace the FRAX score with BMD measurement for the evaluation of the risk of osteoporotic fracture in Greek IBD patients. Possibly it could be used only as a screening tool in order to identify patients who need DXA. Furthermore, CD patients have a significantly higher fracture risk than UC patients, possibly due to the involvement of their systemic inflammatory response which leads to a greater loss of bone mass. It seems that CD patients are in need of closer follow-up including measurement of clinical FRAX score and, if confirmed by larger prospective studies also taking into account the potential applicability of NOGG recommendations in these patients, FRAX with DXA might be a useful tool to prevent future major osteoporotic fractures.

Acknowledgments This study was partly supported by a grant from the Hellenic Society of Gastroenterology.

Conflict of Interest None.

References

- Bernstein CN. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:152–156.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel

- disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2000;133:795–799.
3. Loftus EV Jr, Crowson CS, Sandborn WJ, Tremaine WJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Long-term fracture risk in patients with Crohn's disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 2002;123:468–475.
 4. Ghishan FK, Kiela PR. Advances in the understanding of mineral and bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;300:G191–G201.
 5. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut.* 2008; 57:684–694.
 6. Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Tabb K, Rachmilewitz D. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1483–1490.
 7. Lewis NR, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in inflammatory disease and coeliac disease. Available at: http://www.bsg.org.uk/images/stories/clinical/ost_coe_ibd.pdf; 2007.
 8. American Gastroenterological Association Medical Position Statement. Guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2003;124:791–794.
 9. Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, Josse RG, Leslie WD. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ.* 2007;177:575–580.
 10. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med.* 2004;164:1108–1112.
 11. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet.* 2002;359:1929–1936.
 12. Stockbrugger RW, Schoon EJ, Bollani S, et al. Discordance between the degree of osteopenia and the prevalence of spontaneous vertebral fractures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1519–1527.
 13. van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, Leufkens H, Javaid MK, Arden NK. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology.* 2003;125:1591–1597.
 14. Card T, West J, Hubbard R, Logan RF. Hip fractures in patients with inflammatory bowel disease and their relationship to corticosteroid use: a population based cohort study. *Gut.* 2004;53: 251–255.
 15. Lichtenstein GR, Sands BE, Pazianas M. Prevention and treatment of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:797–813.
 16. WHO. Fracture risk assessment tool. Available at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>.
 17. NOGG recommendations. Pocket guide for healthcare professionals. Available at: <http://www.shef.ac.uk/NOGG/downloads.html>.
 18. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A. Approaches to the targeting of treatment for osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5:425–431.
 19. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX—assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:1395–1408.
 20. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55:749–753.
 21. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976;70:439–444.
 22. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut.* 1998;43:29–32.
 23. Goodhand JR, Kamperidis N, Nguyen H, Wahed M, Rampton DS. Application of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX) to predict need for DEXA scanning and treatment in patients with inflammatory bowel disease at risk of osteoporosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:551–558.
 24. Koutroubakis IE, Zavos C, Damilakis J, et al. Low bone mineral density in Greek patients with inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors. *Ann Gastroenterol.* 2011;24:41–46.
 25. Koutroubakis IE, Zavos C, Damilakis J, et al. Role of ghrelin and insulin-like growth factor binding protein-3 in the development of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:e60–e65.
 26. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Laurberg S, Mosekilde L. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut.* 2000;46:176–181.
 27. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinkel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut.* 1997;40:313–319.
 28. Hyams JS, Wyzga N, Kreutzer DL, Justinich CJ, Gronowicz GA. Alterations in bone metabolism in children with inflammatory bowel disease: an in vitro study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24:289–295.
 29. Heijckmann AC, Huijberts MS, Schoon EJ, et al. High prevalence of morphometric vertebral deformities in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20: 740–747.
 30. Siffledeen JS, Siminoski K, Jen H, Fedorak RN. Vertebral fractures and role of low bone mineral density in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:721–728.
 31. Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. FRAX and risk of vertebral fractures: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2009;24: 1793–1799.
 32. Kanis JA, Hans D, Cooper C, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011;22:2395–2411.
 33. Czerwinski E, Kanis JA, Osieleńec J, et al. Evaluation of FRAX to characterise fracture risk in Poland. *Osteoporos Int.* 2011;22: 2507–2512.
 34. Cheng CK, McDonald-Blumer H, Boire G, et al. Care gap in patients with early inflammatory arthritis with a high fracture risk identifies using FRAX. *J Rheumatol.* 2010;37:2221–2225.

Chemerin, visfatin, and vaspin serum levels in relation to bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease

Sotirios Terzoudis^a, Niki Malliaraki^c, John Damilakis^b, Daphne A. Dimitriadou^a, Christos Zavos^a and Ioannis E. Koutroubakis^a

Background There is evidence that fat mass is correlated with bone mineral density (BMD) in inflammatory bowel disease (IBD), but data on the role of adipokines on this association are limited. The aim of this study was to investigate the serum levels of chemerin, visfatin, and vaspin, hormones that act as adipokines, in relation to BMD in patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD).

Patients and methods Serum from 120 IBD patients (68 CD, 52 UC) and 98 matched healthy controls (HC) was collected. Chemerin, visfatin, and vaspin levels were assessed using an enzyme-linked immunosorbent assay. BMD was determined for the lumbar spine and the proximal femur using dual-energy X-ray absorptiometry. Full-body composition scans were analyzed using enCORE software based on the absorptiometry system.

Results Serum chemerin was higher in IBD patients than HC [CD $13.67.1 \pm 5.8$, UC 13.9 ± 4.3 vs. HC 7.8 ± 2.6 ng/ml, odds ratio (OR): 0.95, 95% confidence interval (CI) 0.93–0.98, $P < 0.0001$]. Serum visfatin levels in CD patients were significantly higher than those in UC patients (9.3 ± 14.01 vs. 6.5 ± 7.2 ng/ml, OR: 0.86, 95% CI 0.80–0.92, $P = 0.039$). In multivariate logistic regression analysis, a significant independent association of osteoporosis (T -score ≤ 2.5 SD) with age (OR: 1.04, 95% CI 1.01–1.08, $P = 0.02$), visfatin (OR: 0.78, 95% CI 0.63–0.97, $P = 0.02$), and chemerin levels (OR: 0.83, 95% CI 0.70–0.98, $P = 0.03$), but not with BMI or body composition, was found.

Conclusion Serum visfatin and chemerin levels are associated with the development of osteoporosis in IBD. These results suggest a role of visfatin and chemerin in the pathophysiology of osteoporosis in IBD. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 28:814–819 Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Introduction

Accumulating evidence suggests that obesity protects against osteoporosis in the general population [1–3]. BMI is correlated negatively with high fracture rates and bone mineral density (BMD) is correlated positively with increased fat mass (FM) [1–3]. It has been hypothesized that these associations could probably be caused by the action of hormone-like substances called adipokines derived directly from the fat tissue [4]. The most-studied adipose modulated signals are adiponectin, leptin, ghrelin, and resistin, which seem to affect the BMD participating in many different pathways such as transforming growth factor- β signaling, the RANKL/RANK (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) pathway, the PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)

pathway, NELL-1 signaling (NEL-like protein 1), and signal transducers and activators of transcription signaling [5–8].

Osteopenia, osteoporosis, and increased fracture risk are more common in inflammatory bowel disease (IBD), but there is limited information on the role of fat tissue and adipokines in their development [7,9–11]. There are several studies on adipokines and their role in IBD as well as their correlation with the disease characteristics [7,12–16]. The majority of them, however, do not provide information on patients' BMD. In a previous study, serum levels of ghrelin were correlated independently with a low BMD, suggesting a role of ghrelin in bone metabolism in IBD [7]. To the best of our knowledge, there are no published results on other adipokines including chemerin and vaspin levels in relation to BMD in IBD population, whereas only a small study has been published on visfatin, showing a negative correlation between serum visfatin levels and BMD [17].

Experimental data in rats suggest a significant role of the natural receptor of chemerin CMKLR1 in osteoblastogenesis and bone mineralization [18] and also an inhibitory action in osteoclastogenesis. Visfatin has been shown to stimulate the proliferation of osteoblasts in a dose-dependent manner and also to block osteoclast differentiation by suppressing RANK, NFATc1, and cathepsin K expression [19]. Recent data showed that vaspin also has a double-sword action as it inhibits the

European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2016, 28:814–819

Keywords: adipokines, Crohn's disease, fat mass, osteoporosis, ulcerative colitis

Departments of ^aGastroenterology, ^bMedical Physics and ^cLaboratory of Biochemistry, University Hospital of Heraklion, Crete, Greece

Correspondence to Ioannis E. Koutroubakis, MD, PhD, Department of Gastroenterology, University Hospital of Heraklion, PO Box 1352, 71110 Heraklion, Crete, Greece

Tel: +30 281 039 2253; fax: +30 281 054 2085; e-mail: ikoutroub@med.uoc.gr

Received 12 November 2015 **Accepted** 25 January 2016

RANKL-induced osteoclastogenesis and promotes osteoblastogenesis because of the suspension of the apoptosis of osteoblasts [20,21]. The aim of the study was to investigate the role of FM and adipokines chemerin, visfatin, and vaspin in the development of osteoporosis in IBD patients.

Patients and methods

This matched case-control single-center clinical study was carried out at the Department of Gastroenterology, University Hospital of Heraklion, Crete, between February 2012 and March 2013. One hundred and twenty consecutive IBD patients and 98 healthy controls (HC) were included in the study. Exclusion criteria were as follows: existence of any metabolic disease resulting in alteration of bone metabolism such as short bowel disease; celiac disease; any kind of thyroid malfunction; liver and kidney failure; diagnosis of cancer; and use of biphosphonates and calcitonin. The demographic and clinical characteristics of the IBD patients included in the study are presented in Table 1.

Disease location and behavior in Crohn's disease (CD) patients and the extent of bowel involvement in ulcerative colitis (UC) patients were classified according to the Montreal classification [22]. Disease activity was assessed using the CD activity index score for CD patients and clinical activity index for UC patients [23]. The parameters recorded for all IBD patients at baseline were sex, age, location and severity of the disease, duration of the disease, menopausal status, medical treatment, alcohol consumption, and smoking. In addition, FM, lean mass, free FM, total body weight, C-reactive protein, and serum

chemerin, visfatin, and vaspin were assessed and recorded for all patients.

BMD measurements

BMD was recorded using the Lunar Prodigy dual-energy X-ray absorptiometry system (Lunar Prodigy; GE Lunar, Madison, Wisconsin, USA) in the lumbar spine (L1–L4) and in the femoral neck. WHO guidelines were used for the definition of osteopenic and osteoporotic patients: *T*-score greater than -1 SD at both lumbar spine and hip according to the guidelines was considered as normal BMD; *T*-score between -1.0 and -2.5 SD at either lumbar spine or hip or both was considered osteopenic; and finally *T*-score up to 2.5 SD at either lumbar spine or hip or both was equivalent to osteoporosis.

Full-body composition scans were analyzed using enCORE software, preloaded in the Lunar Prodigy dual-energy X-ray absorptiometry system. The total body scan provides a precise measure of the body composition comprising total body weight, fat, and lean mass.

Laboratory tests

Blood samples were collected from all patients and 98 matched (for age and sex) HC in the morning after an overnight fast. After centrifugation ($3500 \times g$ for 15 min), 1 to 2 ml serum samples were stored at -80°C until assayed. Enzyme-linked immunosorbent assay was performed to determine the serum levels of chemerin (Millipore 8820; Millipore Corporation, Temecula, California, USA), visfatin (Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, California, USA), and vaspin (Cayman; Cayman Chemical Company, Ann Arbor, Michigan, USA) according to the instructions of the manufacturer.

Table 1. Baseline characteristics of inflammatory bowel disease patients included in the study

Patients	UC	CD	Total
Number	52	68	120
Age (mean \pm SD) (years)	50.2 \pm 17.2	44.62 \pm 14.7	47.41 \pm 16.1
Male	29	35	64
Female	23	33	56
Active	17	13	30
Inactive	35	55	90
Disease duration (mean \pm SD) (years)	10.9 \pm 7.2	9.45 \pm 9.6	10.1 \pm 8.4
Smokers	14	28	42
Nonsmokers	33	32	65
Exsmokers	5	8	13
Disease location			
Proctitis (UC)/ileum (CD)	11	21	
Left-sided colitis(UC)/colonic (CD)	21	16	
Extensive colitis (UC)/ileum + colon (CD)	20	27	
Upper GI+ ileum and/or colon		4	
Disease behavior (CD)			
Inflammatory		29	
Stricturing		19	
Penetrating		20	
Treatment at the period of the study			
Budesonide		9	
Systemic steroids	14	16	30
Anti-TNF- α	8	35	43
Immunosuppressants	3	15	18
Alcohol consumption			
Three or more alcohol units per day	4	1	5
No use	32	37	69
Periodically	16	30	46
History of fracture	10	13	23

CD, Crohn's disease; GI, gastrointestinal; TNF, tumor necrosis factor; UC, ulcerative colitis.

Statistical analysis

The Kolmogorov–Smirnov test was used to assess the normality of the data. Results are expressed as mean \pm SEM. Comparisons between the two groups were made using Student's *t*-test or the Mann–Whitney *U*-test and comparisons between subgroups were made by analysis of variance. The associations between the presence of osteoporosis and the characteristics of IBD patients were examined by univariate and multivariate logistic stepwise regression analyses. In the final model, the dependent variable was the presence of osteoporosis and the covariates were those with significance less than 0.1 in the univariate analysis. Significance was set at *P* value less than 0.05. All statistical calculations were carried out using the MedCalc software package (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

Ethical considerations

The study protocol was approved by the local Ethics Committee (ID protocol number: 11247/25-09-2012) and the investigation conformed to the principles outlined in the Helsinki Declaration (1997). A written informed consent was obtained from every patient.

Results

Reduced BMD was found in 73 (61%) IBD patients, of whom 48 (40%) had osteopenia and 25 (21%) had osteoporosis. Osteoporotic patients had a significantly lower total FM than the osteopenic patients and the patients with normal BMD [odds ratio (OR): 0.89, 95% confidence interval (CI) 0.83–0.95 $P=0.01$]. Significant, although marginal, correlation was observed between total FM and osteoporosis (OR: 0.99, 95% CI 0.99–0.99, $P=0.045$). Osteoporotic status of IBD patients did not seem to be significantly affected by sex, disease type, disease duration, alcohol consumption, active smoking, and total lean mass (Table 2).

Serum chemerin levels were significantly higher in IBD patients than HC. As shown in Fig. 1, the mean \pm SD serum chemerin levels were 13.67 ± 5.8 ng/ml in CD patients, 13.9 ± 4.3 ng/ml in UC patients, and 7.8 ± 2.6 ng/ml in HC (IBD patients vs. HC, OR: 0.95, 95% CI 0.93–0.98, $P < 0.0001$). No significant differences were found for the serum levels of visfatin (Fig. 2) and vaspin between IBD patients and HC ($P=0.76$ and 0.162 , respectively).

Serum visfatin levels were higher in CD than in UC patients (9.3 ± 14.01 vs. 6.5 ± 7.2 ng/ml, OR: 0.86, 95% CI 0.80–0.92, $P=0.039$). Furthermore, serum levels of chemerin and vaspin were similar between men and women or between CD and UC patients as well as any other examined parameter such as disease type characteristics and fat and lean mass parameters.

There were no significant correlations between chemerin, visfatin, or vaspin with C-reactive protein, BMI, and age.

Table 3 shows the univariate logistic regression analysis, which indicates the relationship of the presence of osteoporosis and selected characteristics and parameters of IBD population included. Age (OR: 1.04, 95% CI 1.01–1.07, $P=0.0059$), total FM (OR: 0.99, 95% CI 0.99–0.99, $P=0.045$), menopausal status (OR: 18.64, 95% CI 2.15–162.02, $P=0.008$), and serum levels of visfatin (OR: 0.81, 95% CI 0.67–0.96, $P=0.021$) and chemerin (OR: 0.79, 95% CI 0.67–0.93, $P=0.0057$) showed an association with osteoporosis. FM of the upper and lower limbs (OR: 0.99, 95% CI 0.99–1.01, $P=0.124$, OR: 0.99, 95% CI 0.99–1.01, $P=0.36$, respectively) and FM of the trunk (OR: 0.99, 95% CI 0.99–1.00, $P=0.112$) did not show any significant correlation with osteoporosis

in the IBD patients. None of the lean mass parameters, serum vaspin levels, sex, disease type, duration of the disease, smoking, alcohol use, and medical treatment had any impact on the overall osteoporotic status in the study population.

Table 4 shows the results of the multivariate logistic regression analysis to determine the risk factors affecting the osteoporotic status of the IBD patients, taking into consideration every correlation from the univariate analysis. A significant association was observed between serum visfatin level (OR: 0.78, 95% CI 0.63–0.97, $P=0.02$), age (OR: 1.04, 95% CI 1.01–1.08, $P=0.02$) and osteoporosis. Similarly, a statistically significant association was found for serum chemerin levels (OR: 0.83, 95% CI 0.70–0.98, $P=0.03$). No further conclusions could be made from the multivariate analysis.

Discussion

This study showed that serum chemerin levels were significantly higher in IBD patients than HC and serum visfatin levels were higher in CD than UC patients. These results are in agreement with previously published reports [16,24]. Moreover, we found for the first time a significant independent positive correlation between visfatin or chemerin serum levels and the presence of osteoporosis in an IBD population.

Body composition has been suggested by previous studies to be an important predictor of BMD in IBD patients [4,25]. However, in our study, both FM and lean mass were not associated independently with the presence of osteoporosis.

Visfatin is a novel adipokine also known as pre-B cell colony-enhancing factor or nicotinamide phosphoric acid RNA transferase mainly produced by visceral white adipose compared with subcutaneous tissue. In-vitro studies showed that it promotes osteoblastogenesis through two main pathways: first, it can block RANKL-induced osteoclastogenesis in a dose-dependent manner by suppressing RANKL, NFATc1, and cathepsin K expression [26], and second, it seems to stimulate osteoblast proliferation in an insulin receptor-mediated manner [27]. According to the results of our study by multivariate analysis, we found that serum visfatin levels were correlated positively with the osteoporotic status of the IBD

Table 2. Inflammatory bowel disease patients' characteristics in relation to bone mineral density status

Variables	Normal BMD (N=47) (39%)	Osteopenic (N=48) (40%)	Osteoporotic (N=25) (21%)	P-value
Age (mean \pm SD) (years)	43.4 \pm 13.3	48.4 \pm 16.3	49.5 \pm 16.0	0.016
Sex				
Females [n (%)]	18 (38)	35 (72)	13 (52)	0.817
Disease type				
CD [n (%)]	25 (53)	25 (52)	18 (72)	0.38
Disease duration (months)				
Mean \pm SD	108 \pm 80	120 \pm 104	78 \pm 135	0.795
Alcohol consumption				
n (%)	1 (2)	5 (10)	4 (16)	0.507
Active smokers				
n (%)	18 (38)	12 (25)	12 (48)	0.572
Mean BMI (mean \pm SD)	27.4 \pm 5.9	25.8 \pm 5.3	23.3 \pm 4.7	0.029
Total fat mass (mean \pm SD) (g)	28410 \pm 10692	23089.2 \pm 9939.9	19501.3 \pm 8085.2	0.01
Total lean mass (mean \pm SD) (g)	47243 \pm 9681	46629 \pm 8984	44094 \pm 9903	0.105

BMD, bone mineral density; CD, Crohn's disease.

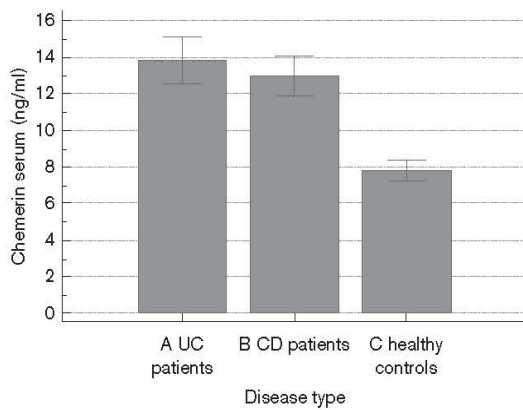


Fig. 1. Serum chemerin levels in inflammatory bowel disease patients and healthy controls. CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis.

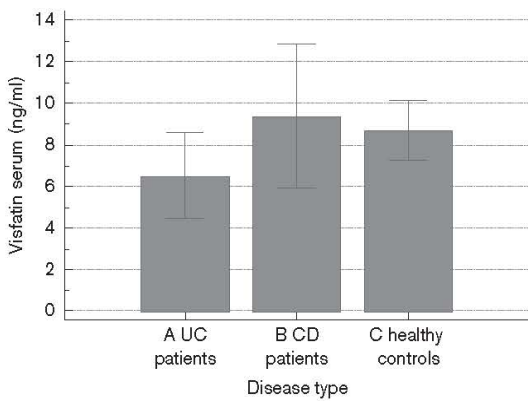


Fig. 2. Serum visfatin levels in inflammatory bowel disease patients compared with healthy controls. CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis.

patients, suggesting a role in the pathogenetic mechanisms of bone homeostasis, results that are in agreement with the study of Moschen *et al.* [17], which was also carried out in an IBD population. We also found that serum visfatin levels were higher in CD patients compared with UC patients, a fact that suggests a more prominent role of visfatin in CD. It should be noted, however, that clinical studies in the general population failed to show any significant relationships between BMD and serum visfatin [28–30]. Future larger studies in patients with osteoporosis both with and without IBD are needed to define the exact role of visfatin in this setting.

Chemerin is another novel adipokine implicated in the modulation of osteogenesis and adipogenesis [18,31,32]. Specifically, it has been found that osteoblasts and adipocytes share a common progenitor, namely, mesenchymal stem cells. In-vitro studies have shown that blockage of chemerin or CMKLR1 signaling suppresses the adipocyte differentiation and improves the synthesis of osteoblasts while simultaneously blocking osteoclastogenesis through the PPAR γ pathway [18]. In our study, we found that serum chemerin levels were associated with osteoporosis at both the lumbar spine and the femoral neck in univariate

Table 3. Univariate logistic regression analysis, which shows the relationship of osteoporosis and specific variables of the inflammatory bowel disease population

Variables	OR (95% CI)	P-value
Age	1.04 (1.01–1.07)	0.0059
BMI	0.92 (0.84–1.01)	0.082
Anti-TNF- α	0.97 (0.38–2.46)	0.95
CRP	0.92 (0.67–1.27)	0.61
Sex	0.69 (0.28–1.71)	0.43
Disease type	2.02 (0.76–5.37)	0.16
Disease localization	1.19 (0.92–1.54)	0.18
Disease duration	1.00 (0.99–1.01)	0.75
Active disease	0.81 (0.29–2.26)	0.68
Use of prednisone	0.69 (0.21–2.26)	0.54
Alcohol	2.61 (0.41–16.57)	0.31
Menopause	18.64 (2.15–162.02)	0.008
Active smoking	1.07 (0.42–2.72)	0.89
Total fat mass	0.99 (0.99–0.99)	0.045
Fat mass upper limbs	0.99 (0.99–1.001)	0.124
Fat mass lower limbs	0.99 (0.99–1.01)	0.36
Fat mass trunk	0.99 (0.99–1.00)	0.112
Total lean mass	1.00 (0.99–1.01)	0.50
Lean mass upper limbs	1.00 (0.99–1.01)	0.71
Lean mass lower limbs	1.00 (0.99–1.01)	0.49
Serum chemerin (ng/ml)	0.79 (0.67–0.93)	0.0057
Serum visfatin (ng/ml)	0.81 (0.67–0.96)	0.021
Serum vaspin (ng/ml)	0.75 (0.10–5.66)	0.78

CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; OR, odds ratio; TNF, tumor necrosis factor.

Table 4. Multivariate logistic regression analysis for determinants of osteoporosis in inflammatory bowel disease patients

Variables	Odds ratio (95% CI)	P-value
Age	1.04 (1.01–1.08)	0.02
BMI	0.89 (0.79–1.01)	0.06
Total fat mass	1.00 (0.99–1.01)	0.88
Serum chemerin	0.83 (0.70–0.98)	0.03
Serum visfatin	0.78 (0.63–0.97)	0.02

CI, confidence interval.

analysis and also that IBD patients showed increased levels of chemerin compared with HC. After adjustment by age, BMI, and FM parameters, the correlation between osteoporosis and serum chemerin levels weakened, but still remained significant ($P=0.039$). This is in agreement with the study by He *et al.* [33] in the general population, although in their multivariate analysis, the correlation between osteoporosis and chemerin disappeared. To the best of our knowledge, this is the first study to examine the impact of serum chemerin levels on osteoporosis in an IBD population.

Vaspin is a visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor and its action has been suggested to take place through insulin-like effects mainly because of inhibition of kallikrein 7 [34]. In-vitro studies showed that recombinant vaspin administration to mice improved glucose tolerance and insulin sensitivity [35]. Inhibition of RANKL-induced osteoclastogenesis with simultaneous activation of multiple kinase pathways with antiapoptotic effects on human osteoblasts has been suggested as vaspin's action in bone homeostasis [20]. In our study, we did not find any correlation between vaspin and BMD, in agreement with the study by Assadi *et al.* [36] in the general population.

Our study failed to prove an association between steroid use, disease activity, and osteoporosis as was expected. In terms of the steroids, we did not quantify steroid use (in the questionnaire, the option was a binary yes or no); a more detailed approach might have overcome this problem. We also did not find an association between the disease activity and osteoporosis, possibly owing to the fact that osteoporosis is a chronic process leading to loss of the mineral bone density in contrast to the nature of the disease with periods of activity and remission.

Our study has a number of limitations. First, adipokines were measured in serum and not in the microenvironment of bone tissue, which seems to be more important for the bone homeostasis [37]; however, most of the previous published papers measured adipokines in serum [9,13,24,28–30], and only very few studies measured bone tissue adipokine levels [38]. Second, the design of the study was cross sectional and thus patient selection bias cannot be ruled out. Third, the distinction between ‘active versus inactive’ IBD is a somewhat artificial dichotomy when it is based solely on disease scores; however, this is a disease score used worldwide to facilitate the design of the studies. Finally, the significant associations between the serum adipokine levels and osteoporosis represent only a snapshot in time, and to obtain real meaning from such measures would require a longitudinal assessment; the latter would require further resources, which, unfortunately, were not available at the time our study was carried out. However, as the role of these adipokines in osteoporosis of IBD patients has not been explored previously, we believe that our study will serve as a basis for future investigation in this field. Confirmation by other population-based studies is necessary to prove the accuracy and the strength of our results.

In conclusion, we found that serum chemerin levels were significantly higher in IBD patients compared with HC. Moreover, serum visfatin and chemerin levels are independent risk factors affecting BMD at both lumbar spine and femoral neck sites. It could be assumed that visfatin and chemerin are only two of the many as-yet undiscovered factors involved in the development of osteoporosis. Large clinical studies are required to evaluate the potential role of these peptides in bone homeostasis and to clarify whether they could be useful serum markers or even treatment targets in the future.

Acknowledgements

This study was partly supported by a grant from the Hellenic Society of Gastroenterology.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- Korhonen N, Niemi S, Parkkari J, Sievänen H, Palvanen M, Kannus P. Continuous decline in incidence of hip fracture: nationwide statistics from Finland between 1970 and 2010. *Osteoporos Int* 2013; 24:1599–1603.
- Dimitri P, Bishop N, Walsh JS, Eastell R. Obesity is a risk factor for fracture in children but is protective against fracture in adults: a paradox. *Bone* 2012; 50:457–466.
- Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Body mass and composition affect bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:39–46.
- Rosen CJ, Kilbanski A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *Am J Med* 2009; 122:409–414.
- Chen G, Deng C, Li YP. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int J Biol Sci* 2012; 8:272–288.
- Lecka-Czernik B, Moerman EJ, Grant DF, Lehmann JM, Manolagas SC, Jilka RL. Divergent effects of selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 ligands on adipocyte versus osteoblast differentiation. *Endocrinology* 2002; 143:2376–2384.
- Kamiris K, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin – implications for inflammatory bowel disease. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52:855–866.
- Kamiris K, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. The emerging role of adipocytokines as inflammatory mediators in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:847–855.
- Terzoudis S, Zavos C, Koutroubakis IE. The bone and fat connection in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20:2207–2217.
- Terzoudis S, Zavos C, Damilakis J, Neratzoulakis J, Dimitriadi DA, Roussomoustakaki M, et al. Increased fracture risk assessed by fracture risk assessment tool in Greek patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58:216–221.
- Koutroubakis IE, Zavos C, Damilakis J, Papadakis G, Neratzoulakis J, Karkavitsas N, Kouroumalis EA. Role of ghrelin and insulin-like growth factor binding protein-3 in the development of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:e60–e65.
- Weigert J, Obermeier F, Neumeier M, Wanninger J, Filarsky M, Bauer S, et al. Circulating levels of chemerin and adiponectin are higher in ulcerative colitis and chemerin is elevated in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:630–637.
- Valentini L, Wirth EK, Schweizer U, Hengstenmann S, Schaper L, Koernicke T, et al. Circulating adipokines and the protective effects of hyperinsulinemia in inflammatory bowel disease. *Nutrition* 2009; 25:172–181.
- Kamiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:100–105.
- Chouliaras G, Panayotou I, Margoni D, Mantzou E, Pervanidou P, Manios Y, et al. Circulating leptin and adiponectin and their relation to glucose metabolism in children with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Pediatr Res* 2013; 74:420–426.
- Konrad A, Lehrke M, Schachinger V, Seibold F, Stark R, Ochsenkühn T, et al. Resistin is an inflammatory marker of inflammatory bowel disease in humans. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:1070–1074.
- Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with pro-inflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178:1748–1758.
- Muruganandan S, Roman AA, Sinal CJ. Role of chemerin/CMKLR1 signaling in adipogenesis and osteoblastogenesis of bone marrow stem cells. *J Bone Miner Res* 2010; 25:222–234.
- Desreumaux P, Ernst O, Geboes K, Gambiez L, Berrebi D, Müller-Alouf H, et al. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117:73–81.
- Kamio N, Kawato T, Tanabe N, Kitami S, Morita T, Ochiai K, Maeno M. Vaspin attenuates RANKL-induced osteoclast formation in RAW264.7 cells. *Connect Tissue Res* 2013; 54:147–152.
- Zhu X, Jiang Y, Shan PF, Shen J, Liang QH, Cui RR, et al. Vaspin attenuates the apoptosis of human osteoblasts through ERK signaling pathway. *Amino Acids* 2013; 44:961–968.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Amott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A):5A–36A.
- Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1993; 43:29–32.
- Waluga M, Hartleb M, Boryczka G, Kukla M, Zwirska-Korczala K. Serum adipokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20:6912–6917.

- 25 DeFlippis EM, Webb C, Warren RU, Tabani S, Bosworth BP, Scherl EJ. Letter: low muscle mass and disordered eating as causes of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:1303–1304.
- 26 Moschen AR, Geiger S, Gerner R, Tilg H. Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin and its role in inflammation-related bone disease. *Mutat Res* 2010; 690:95–101.
- 27 Xie H, Tang SY, Luo XH, Huang J, Cui RR, Yuan LQ, *et al.* Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2007; 80:201–210.
- 28 Zhang H, Xie H, Zhao Q, Xie GQ, Wu XP, Liao EY, Luo XH. Relationships between serum adiponectin, apelin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in postmenopausal Chinese women. *J Endocrinol Invest* 2010; 33:707–711.
- 29 Peng XD, Xie H, Zhao Q, Wu XP, Sun ZQ, Liao EY. Relationships between serum adiponectin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese men. *Clin Chim Acta* 2008; 387:31–35.
- 30 Tohidi M, Akbarzadeh S, Larjani B, Kalantarhormozi M, Ostovar A, Assadi M, *et al.* Omentin-1, visfatin and adiponectin levels in relation to bone mineral density in Iranian postmenopausal women. *Bone* 2012; 51:876–881.
- 31 Muruganandan S, Dranse HJ, Rourke JL, McMullen NM, Sinal CJ. Chemerin neutralization blocks hematopoietic stem cell osteoclastogenesis. *Stem Cells* 2013; 31:2172–2182.
- 32 Muruganandan S, Parlee SD, Rourke JL, Ernst MC, Goralski KB, Sinal CJ. Chemerin, a novel peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) target gene that promotes mesenchymal stem cell adipogenesis. *J Biol Chem* 2011; 286:23982–23995.
- 33 He J, Li JC, Xie H, Xu ZH, Sun YW, Shan Q. Serum chemerin levels in relation to osteoporosis and bone mineral density: a case-control study. *Dis Markers* 2015; 2015:786708.
- 34 Heiker JT, Klötting N, Kovacs P, Kuettner EB, Sträter N, Schultz S, *et al.* Vaspin inhibits kallikrein 7 by serpin mechanism. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70:2569–2583.
- 35 Klötting N, Kovacs P, Kem M, Heiker JT, Fasshauer M, Schön MR, *et al.* Central vaspin administration acutely reduces food intake and has sustained blood glucose-lowering effects. *Diabetologia* 2011; 54:1819–1823.
- 36 Assadi M, Salimipour H, Akbarzadeh S, Nemat R, Jafari SM, Bargahi A, *et al.* Correlation of circulating omentin-1 with bone mineral density in multiple sclerosis: the crosstalk between bone and adipose tissue. *PLoS One* 2011; 6:e24240.
- 37 Dragojević J, Zupan J, Haring G, Herman S, Komadina R, Marc J. Triglyceride metabolism in bone tissue is associated with osteoblast and osteoclast differentiation: a gene expression study. *J Bone Miner Metab* 2013; 31:512–519.
- 38 Laharrague P, Truel N, Fontanilles AM, Corberand JX, Pénicaud L, Casteilla L. Regulation by cytokines of leptin expression in human bone marrow adipocytes. *Horm Metab Res* 2000; 32:381–385.

The Bone and Fat Connection in Inflammatory Bowel Diseases

Sotirios Terzoudis, MD, Christos Zavos, MD, PhD, and Ioannis E. Koutroubakis, MD, PhD

Abstract: Osteopenia and osteoporosis are common manifestations in inflammatory bowel diseases (IBD) but the pathogenetic mechanism of bone loss in IBD is only partially understood. There is evidence that fat mass is an important determinant of the bone mineral density and adipose-derived factors seem to play an important role for the association between fat mass and bone mass. The association between adiposity and low bone density is rather poorly studied in IBD, but emerging data on adipokines in IBD in relation to osteoporosis provide a novel pathophysiological concept that may shed light on the etiology of bone loss in IBD. It could be suggested that adipokines interfere in bone metabolism by altering the sensitive balance between osteoblasts and osteoclasts although further studies in this setting are needed.

(*Inflamm Bowel Dis* 2014;20:2207–2217)

Key Words: adipokines, adiponectin, adipose tissue, Crohn's disease, leptin, osteoporosis

Skeletal homeostasis is a delicate process, influenced/coordinated by a number of factors, severely impaired in patients with inflammatory bowel diseases (IBD). Previous studies have demonstrated a significant prevalence of osteopenia and osteoporosis in as many as 40% to 50% and 15% in patients with IBD, respectively,^{1,2} thereby warranting rigorous investigation on the pathophysiology of low bone density in these patients.

The pathogenetic mechanism of bone loss in IBD is only partially understood and supposedly of multifactorial etiology, including age, smoking, corticosteroid use, malnutrition, vitamin D, calcium deficiency, and immobilization.³ Moreover, there is accumulating evidence in the literature suggesting that chronic inflammation, through inflammatory mediators, such as tumor necrosis factor (TNF), interleukin (IL)-1 β , and IL-6, play a pivotal role in the pathophysiology of osteoporosis.^{3–5}

The cornerstone of skeletal homeostasis is bone remodeling that involves 2 simultaneous processes, i.e., bone resorption and formation. In bone resorption, cells called osteoclasts break down the bone tissue, releasing calcium and other minerals into the bloodstream, leading to a decrease in bone mineral density (BMD). On the other side, bone formation involves cells called osteoblasts that lay down a matrix of a fibrous substance called collagen and become embedded in this matrix to become osteocytes; calcium and other minerals from the bloodstream are also deposited in the same matrix, thus increasing the BMD. This balance in the skeletal homeostasis may be disrupted either

by a decreased activity of the osteoblasts and consequently decreased synthesis of bone matrix, or by an increased activity of the osteoclasts resulting in increased bone resorption.^{6,7} The amount of fat present within the bone marrow has recently been found to affect the osteoblast differentiation and function as well as the osteoclastic activity.⁸

There is evidence that increased body mass index (BMI) may have a protective role in osteoporosis and an inverse association with bone fractures,⁹ thereby underscoring the role of adiposity in bone density. It is reasonable to be assumed that adipose-derived factors such as insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF-2, neuropeptide Y, transforming growth factor (TGF)- β 1, IL-6, TNF- α , peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ , and the “hormone-like” adipokines determine at least a large proportion of the association between fat mass (FM) and bone mass in a multifactorial way. Another pathogenetic mechanism linking adiposity with bone density is their common genetic background that includes 6 nucleotide polymorphisms.^{10–12} In fact, this relationship between fat and bone is more complex because recent studies indicate that obesity, associated with chronic inflammation, could be detrimental to bone density.¹³

Based on the extensive interest of the recent literature in exploring the various pathophysiological mechanisms underlying the association between adiposity and low bone density, we herein aim to provide an in-depth review of the current knowledge of this area of research with a special focus on the IBD population.

“WHEN ADIPOSITY MET BONE DENSITY...”

In 1992, Beresfold et al¹⁴ in their innovative study were the first to postulate that multipotent mesenchymal stem cells (MSC) are nonhematopoietic cells of mesodermal derivation and their differentiation can lead to the production of cells of mesenchymal lineages, such as adipogenic, osteogenic, and chondrogenic, and the common embryological origin of both mesenchymal and neural cells could excellently explain the high level of plasticity of MSC.

Received for publication April 18, 2014; Accepted May 11, 2014.

From the Department of Gastroenterology, University Hospital of Heraklion, Crete, Greece.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Reprints: Ioannis E. Koutroubakis MD, PhD, Department of Gastroenterology, University Hospital Heraklion, P.O. Box 1352, 71110 Heraklion, Crete, Greece (e-mail: ikoutroub@med.uoc.gr).

Copyright © 2014 Crohn's & Colitis Foundation of America, Inc.

DOI 10.1097/MIB.0000000000000111

Published online 30 June 2014.

Until recently, adipocytes were distinguished in 2 types, brown and white ones. Brown adipocytes were thought to be the main site of thermogenesis in mammals, acting in response to increased lipid rich caloric intake in a process named adaptive thermogenesis, the main cause for energy dissipation.¹⁵ However, white adipose tissue (WAT) was long considered merely to store energy and to protect the inner organs mechanically. However, this notion has been changed and adipose tissue is now considered as a highly active and dynamic, hormone producing endocrine organ.¹⁶ A third type of adipocytes, namely brown in white (brite) or “beige” adipocytes,^{15,17} which can be recruited by thermogenic stimuli, high calorie diet, β -blockers, and antidiabetic drugs (thiazolidinediones) has recently been reported. Histologically, these adipocytes carry characteristic lipid droplets dispersed within white adipocytes and pathologists describe this picture as “browning of the WAT.”¹⁸ Brite adipocytes share similar gene expressions with the brown ones. Although the factors affecting the differentiation of MSC in brown, white or brite (beige) cells in vivo are as yet unknown, further investigation is certainly warranted, which could lead to important novel therapeutic strategies.

During the past few years, accumulating body of evidence suggested an interactive relationship between adiposity and bone density. Specifically, increased BMI has been correlated with high BMD or bone mineral content in the general population.^{19–23} Moreover, changes in BMD at most sites have been positively correlated with the rate of change in FM and “rapid” bone losers seem to have significantly lower FM than the “slow” bone losers.^{23,24}

As mentioned above, osteoblasts and adipocytes share common multipotent progenitors, i.e., MSCs (Fig. 1). However, osteoclasts are multinucleated cells responsible for bone resorption deriving from hematopoietic precursor cells of myeloid lineage. Osteoblasts, osteoclasts, and osteocytes form microscopic basic multicellular units, which, together with the bone lining cells and the capillary network for the vascularization of the cells, compose a functional structure named bone remodeling structure, with osteocytes acting as the main coordinators of bone resorption and formation.²⁵ Once the balance between osteoblasts, osteoclasts, and adipocytes is compromised and regeneration prevails over osteogenesis, osteopenia and osteoporosis can occur.

Multiple signal-transduction pathways modulate the adipogenic and osteogenic differentiation of MSCs. Specifically, IL-6-mediated STAT-3 activation is critical in osteoblast differentiation²⁶; TRANCE RANK TRAF6 pathway is essential for osteoclast differentiation⁴; and TGF- β and bone morphogenetic proteins regulate bone remodeling.²⁷ Concerning the role of TGF- β and its 3 isoforms (β 1, β 2, and β 3), it has been shown that TGF- β 1 reduces mineral content and collagen maturity in the cortical bone in vivo²⁸; TGF- β 1 stimulates bone matrix apposition and osteoblast proliferation in vitro²⁸; TGF- β 2 reduces craniofacial bone size and morphogenetic defects in limb development in vivo²⁹; and deletion of *TGF- β 3* gene causes a skeletal defect known as cleft palate in vivo.³⁰ Moreover, endogenous TGF- β activates the inhibitory SMADs,³¹ i.e., the R smads and the Co

smads (SMADs are transcription factors that transduce extracellular TGF- β superfamily ligand), leading to inhibition of bone morphogenic protein signaling and late-stage maturation of osteoblasts.

Another important pathway is Wnt/catenin, implicated in embryogenesis of MSCs, in which Wnt proteins bind to lipoprotein Lrp5 or 6 causing inhibition of GSK3 (glycogen synthase kinase 3) leading to catenin phosphorylation.³² Catenin, in turn, binds to cell adhesion molecule E-cadherin, a transmembrane glucoprotein. In particular, E-cadherin connects to the actin cytoskeleton through α - and β -catenin to establish cell polarity and mediates homophilic cellular interactions, indicating the involvement of E-cadherin in the formation of cell junctions and the maintenance of epithelial integrity.³³ Therefore, the E-cadherin-catenin complex is an important element for maintaining intercellular adhesion and plays a critical role in the maintenance of normal tissue architecture. Furthermore, canonical Wnt signaling releases β -catenin from the AXIN/GSK3 β degradation complex, and accumulation of β -catenin results in the transcriptional activation of target genes maintaining the stem/progenitor cells and inducing cell proliferation.³⁴ At bone level, the canonical Wnt/ β -catenin signaling is induced in osteoblast formation, thereby promoting osteoblast differentiation and inhibiting adipocyte differentiation. Of note, β -catenin promotes osteoblastic secretion of osteoprotegerin, thereby inhibiting osteoclastogenesis. Specifically, osteoprotegerin acts as a decoy receptor and inhibits the binding of RANK protein to its receptor in osteoclasts preventing osteoclastogenesis and bone resorption.³⁵

PPAR- γ also represents a major transcription pathway, modulating the adipogenic and osteogenic differentiation of MSCs. Subsequent loss-of-function studies showed that PPAR- γ is required for adipogenesis in vivo and in vitro.^{36–38} In the same respect, thiazolidinediones (in particular rosiglitazone) act as PPAR- γ agonists/ligands promoting bone marrow stem cell adipogenesis and inhibiting osteoblastogenesis, resulting in the accumulation of fat cells with a concomitant reduction in osteoblast numbers in the bone marrow.^{39–41}

In the same context, further pathophysiological mechanisms involved in osteoblastogenesis also include NELL-1, an osteoinductive protein that binds to cell receptors integrin β 1 and α 3. Of note, complete loss of NELL-1 in mice significantly reduces bone mineralization and attenuates osteoblastogenesis, whereas administration of NELL-1 in rats increases bone regeneration capacity and also osteoblastogenesis.^{42,43}

Another important factor that affects the differentiation of MSCs is IGF-1, which is mainly produced in the liver and is considered to be the primary mediator of growth hormone actions.⁴⁴ Of note, during bone remodeling, IGF-1 stimulates MSC osteoblastogenesis through activation of mammalian target of rapamycin receptors. Likewise, mice with deleted IGF-1 receptors in osteoclasts exhibit increased bone formation because of decreased osteoclast formation.⁴⁵

Finally, during the past decade, accumulating evidence suggests that the bone marrow fat seems to play an important role

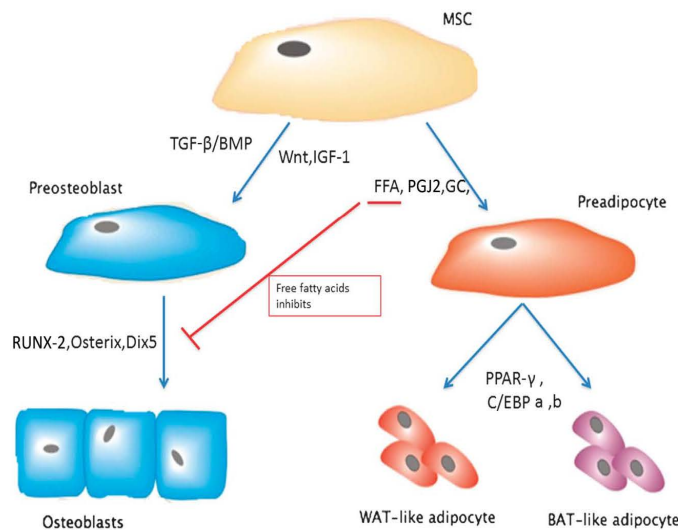


FIGURE 1. The balanced differentiation of adipocytes and osteoblasts. MSC, Multipotent stem cells; FFA, free fatty acids; PGJ2, prostaglandin J2; GC, glucocorticoids; BAT, brown adipose tissue; BMP, bone morphogenetic protein; IGF-1, insulin-like growth factor-1; WNT, int/Wingless family signaling proteins; C/EBP a, b, CCAAT (cytidine–cytidine–adenosine–adenosine–thymidine)/enhancer–binding proteins; RUNX-2, Runt-related transcription factor 2.

in the pathogenesis of osteoporosis. Specifically, *in vivo* studies showed that BMD and bone mineralization are negatively correlated with bone marrow adipocytes and also adipokines.^{46–49}

It has also been proposed that age-induced osteoporosis may be linked to the increase in the bone marrow adiposity during the time,^{50–52} showing that bone marrow FM through the production of adipokines affects osteoblasts functionality and apoptosis in the microenvironment of the bone. Future studies on bone marrow fat and its interactions with the bone metabolism in IBD are needed.

ADIPOSIITY AND BONE DENSITY MEET IBD

As the role of FM is being rigorously investigated, local hypertrophy of mesenteric fat tissue adjacent to the segment of the inflamed intestine has been described, indicating that there is a correlation between FM and intestinal inflammation. It is interesting to note that C-reactive protein has been found to be overexpressed in Crohn’s disease (CD) mesenteric adipose tissue. It is well known that adipose tissue is composed of adipocytes, preadipocytes, matrix cells, and fibroblasts. Accumulation of intra-abdominal fat can be seen in overweight obese patients and also in patients with normal weight and central obesity in many metabolic disorders, in particular type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease.⁵³ Finally, a growing body of evidence suggests that mesenteric fat is characterized by perivascular inflammation, fibrosis, and polymorphonuclear infiltration and responds to afferent signals by secreting a number of factors with autocrine/paracrine actions.

Long before, WAT was considered to be an active immune organ, and mesenteric WAT seemed to be a good indicator of active

CD.⁵⁴ This tissue called “cripping fat,” covers more than 50% of the bowel area and extends from its mesenteric attachment to partially cover the small or large intestine, resulting in loss of bowel-mesentery angle.⁵⁵ The important role of mesenteric fat tissue in IBD is highlighted by the fact that although most patients with IBD and especially CD have normal or low BMI, the ratio of intra-abdominal fat to total abdominal fat far exceeds that of controls.^{56,57}

Similar to the above-mentioned relationship between adiposity and IBD, low BMD, defined as osteopenia or osteoporosis or increased fracture risk, also seems to correlate with IBD. Indeed, epidemiological studies using the World Health Organization diagnostic criteria for low BMD (i.e., DXA BMD T-score below $-1.0SD$ for osteopenia and below $-2.5SD$ for osteoporosis) have shown a prevalence of 40% to 50% for osteopenia and 10% to 25% for osteoporosis and an increased fracture risk in IBD population.^{58–62} The pathogenesis of bone loss in patients with IBD has been considered multifactorial, and, until recently, the most important risk factors included disease activity and duration, malnutrition, steroid therapy, calcium and vitamin D deficiency, sex hormone deficiency, and smoking. Only during the past decade, investigators have begun to understand the significance of the alterations in body mass composition and how this possibly affects the natural history of IBD and bone remodeling. It is known that body weight is mainly composed of bone mass, FM, and free fat mass or lean mass (i.e., soft tissue and muscle mass). The role of the lean mass in bone remodeling is considered to be crucial, as it is implicated in the mechanical overload of the bone and the muscle strength.^{63,64}

The methods for the evaluation of the body mass composition vary widely in the literature (total body water measurement

TABLE 1. The Main Findings of Studies on Body Mass Composition in Patients With IBD Using DXA Scan

Author (yr)/Reference	Main Findings
Geerling et al (1999, 2000) ^{140,163}	Significantly lower FFM and BMC in CD long standing than HC Male patients with IBD have body weight, BMI, FFM, and BF (%) significantly lower than HC Newly diagnosed patients with UC have body weight, BMI, and BF significantly lower than HC
Olivieri et al (2000, 2001) ^{71,164}	Total and trunk lean mass in women with UC is significantly lower than HC
Jahnsen et al (2003) ⁶⁹	BMC and lean body mass were significantly lower in patients with CD than UC and HC BMI and fat mass were significantly higher in UC than CD and HC
Leslie et al (2009) ¹⁶⁵	Positive relationship between fat tissue or lean tissue with BMD Stronger correlation for lean tissue than fat tissue Alterations of hip BMD were strongly associated with alterations in all body mass variables
Cuoco et al (2008) ¹⁶⁶	BMD, BMI, and fat mass at all sites were significantly lower in patients with CD than HC
Schneider et al (2008) ⁷⁰	Sarcopenic patients had significantly lower BMI, lean mass, and BMD than nonsarcopenic patients
Terzoudis et al (2014) ¹⁵⁶	Significant lower total fat mass in patients with UC and CD with osteoporosis Positive correlation between T-score of lumbar spine and fat or lean mass

BF, body fat; BMC, bone mineral content; FFA, free fatty acids; FFM, free fat mass; HC, healthy controls.

[hydrodensitometry] bioelectrical impedance analysis), quantitative computed tomography, and DXA scan, with DXA scan being considered as the gold standard method mainly because of its accurate measurements. The main findings of studies on body mass composition in patients with IBD using DXA scan are summarized in Table 1.

A recent critical review of the literature including 19 studies in its primary analysis found a significant reduction in BMI in 37% of patients with CD and 20% of patients with ulcerative colitis (UC) compared with controls as well as decrease in FM and free fat mass in the same proportion (30% in CD and 13% in UC in comparison with controls).⁶⁵ It seems that a significant proportion of patients with IBD demonstrate decrease in FM, free fat mass, BMI, and BMD compared with healthy controls. Lean mass deficits were found in patients with CD compared with patients with UC and healthy controls even if the patients with CD were in clinical remission.⁶⁶⁻⁶⁸ Moreover, corticosteroid treatment and smoking seem to confer a negative impact on bone mineral content and lean mass.⁶⁹ It has been shown that fat and lean masses in patients with CD are strongly associated with total hip BMD, and also a decrease in total BMD correlates with a decrease in BMI and total lean mass suggesting that fat and lean masses affect the bone through multiple mechanisms.⁵⁸ Indeed, muscle adheres to bone to cope with the stress and therefore a healthy and functional musculature requires a solid substrate, i.e., a strong healthy bone. In this regard, epidemiological studies suggest that both sarcopenia and osteopenia are quite commonly found in patients with CD compared with healthy controls (60% and 30% in CD versus 16% and 4% in controls, respectively; $P < 0.01$).⁷⁰ However, this was not confirmed in UC where no significant differences were found in lean mass and FM and BMD in men, whereas the total, trunk, and limb lean mass of female patients with UC was significantly different after a 6-year follow-up.⁷¹

There is evidence that low BMD is not in direct proportion with the fracture risk and most fractures occur in individuals with a BMD T-score above the operational threshold.^{72,73} Based on data from population-based cohorts, a fracture risk assessment tool score has been developed by the World Health Organization that calculates the 10-year probability of hip or other major osteoporotic fracture (clinical spine, forearm, hip, or shoulder fracture). This score requires the completion of 12 fields: age (years); gender (male or female); height (cm); weight (kg); history of minimal trauma fracture, history of parental hip fracture; corticosteroid exposure (defined as more than 7.5 mg prednisolone [or equivalent] in the preceding 3 mo); diagnosis of rheumatoid arthritis; a secondary cause of osteoporosis; daily alcohol intake of more than 3 units, and whether they smoked or not at the time of the scan.

Fracture risk assessment tool score has been applied in IBD populations, and it has been shown that the fracture risk in patients with CD is greater than in patients with UC and controls but in our study the clinical fracture risk assessment tool score alone seems to overestimate the risk of osteoporotic fracture in patients with IBD.^{74,75} Moreover, we found that there is a strong correlation between total FM and BMD and more specifically patients with IBD with osteoporosis have a significant decrease in total FM. A strong correlation between T-score of lumbar spine and fat and lean masses was also found. In conclusion, patients with IBD are perceived to be at high risk of osteoporosis and are vulnerable to aberrance in fat and lean masses, which are underestimated during routine clinical practice.

ADIPOKINES IN IBD

Adipose tissue has recently emerged as endocrine tissue by producing multiple proteins, collectively referred to as adipokines

TABLE 2. Main Functions of the Adipokines

Adipokine	Function
Adiponectin	Decrease TNF- α , adiponectin production in presence of IL-6 Increase TNF- α -mediated acute adiponectin production, IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, IL-10, TNF- α PGF2a, PGE Increase proliferation of hematopoietic stem cells Increase differentiation of adipocytes to adipocytes
Leptin	Increase IL-1a, IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-2, IFN γ and IL-4 Increase CD4 ⁺ CD25 ⁺ proliferation Increase GH, TNF- α , IL-6, IL-12, CCL2, IFN α , eicosanoid and NO Increase differentiation, cytokine production Decrease apoptosis of DC Increase neutrophil activation chemotaxis Increase leptin-induced neutrophil infiltration
Ghrelin	Decrease IL-8, TNF- α , IL-1b, IL-6, and leptin-mediated cytokine release Increase prostacyclin production Decrease Th-1 response, increase IL-10
Resistin	Increase resistin-induced TNF- α , IL-6, IL-12, TLR-2 Increase resistin expression in mesenteric adipocytes
Visfatin	Known as pre-B-cell colony-enhancing factor Positively associated with increase of IL-6, IL-1b, TNF- α , IL-6 by NF- κ B and AP1-dependent mechanisms It is a nicotinamide (NAM, form of B3 vitamin) precursor
Chemerin	Stimulates chemotaxis, highly abundant on plasmacytoid DC, macrophages Synthesis and secretion increase dramatically with adipocyte differentiation Functions in an autocrine/paracrine fashion to promote adipogenesis through activation of CMKLR1
Vaspin	Visceral adipose tissue-derived serine proteinase inhibitor Antiapoptotic effects in vascular endothelial cells Attenuates osteoblast apoptosis through activation of the extracellular signal-related protein kinase pathway Enhances insulin sensitivity

CMKLR1, chemokine-like receptor 1; DC, dendritic cells; GH, growth hormone; IFN, interferon; NO, nitric oxide; PG, prostaglandin; TLR, toll-like receptor.

(Table 2). We herein summarize the existing data on the rather elusive role of each one of these adipokines (i.e., leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin) in IBD.

Leptin and IBD

Leptin is mainly produced by adipocytes located mostly in the subcutaneous compared with visceral WAT.⁷⁶ Leptin acts by binding to its receptor (ObR), which has various isoforms. The leptin signaling is transmitted by the janus kinase/STAT pathway.⁷⁷ Secretion of leptin is proportional to the fatty mass and provides antiobesity signals, regulating food intake, sympathetic tone, and energy expenditure in conditions of energy excess, through hypothalamic pathways. However, these favorable effects are observed in lean individuals, but not in obese patients, because they develop leptin resistance.⁷⁸ Moreover, leptin seems to stimulate the production of TNF- α , IL-6, IL-12, CCL2, interferon- α by the mononuclear cells and macrophages, and also increases the differentiation of dendritic and natural killer cells.⁷⁹

The role of leptin in IBD seems to be controversial. Notably, the increased expression in leptin serum levels in IBD population compared with healthy controls suggests that leptin enhances TNF- α production.⁸⁰ Although some studies indicate that there are no differences between serum leptin in patients with IBD versus controls,^{81–84} our own data⁸⁵ and another study⁸⁶ found decreased levels of plasma leptin in patients with IBD compared with controls independent of sex, age, disease activity, duration of the disease, and localization. However, in a pediatric IBD population, disease activity was inversely correlated with serum leptin,⁸⁷ and increased serum leptin was found in patients with UC exacerbation.⁸⁸ Furthermore, treatment with anti-TNF- α seems to induce leptinemia in IBD, indicating that TNF- α inhibits leptin production.⁸⁹ These conflicting results underscore the complex and obscure role of leptin in IBD, thereby warranting further investigation.

Adiponectin and IBD

Adiponectin is an approximately 30-kDa polypeptide that contains a collagen-like domain and a C-terminal globular domain

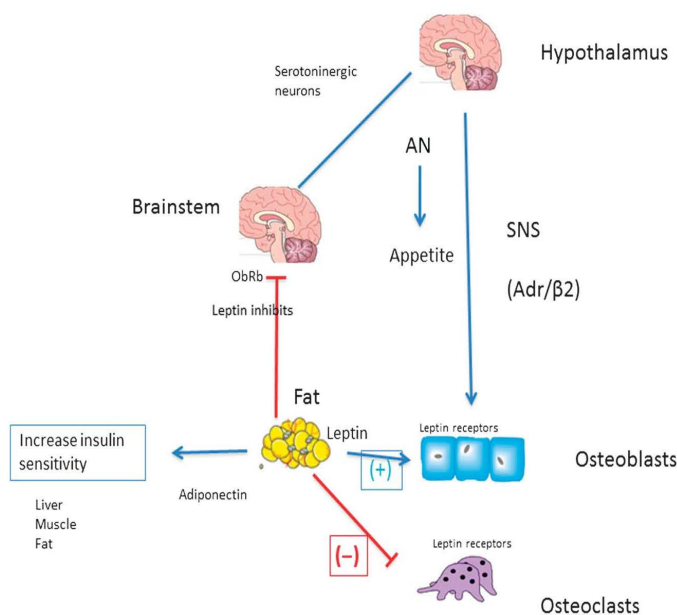


FIGURE 2. Actions of leptin on bone metabolism. SNS, sympathetic nervous system; AN, autonomic nervous system; ObRb, obesity receptors b.

and tends to form trimers that can further multimerize to polymers, resulting in various high and low molecular isoforms. Contrary to other adipokines, adiponectin is paradoxically decreased with increasing FM, is positively correlated to adipocyte size, and is produced mainly by the subcutaneous adipose tissue rather than the mesenteric white fat tissue. Adiponectin seems to induce anti-inflammatory cytokines, IL-10 and IL-1Ra, from macrophages and dendritic cells, thereby suppressing nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway.⁹⁰⁻⁹² When NF- κ B signaling is suppressed, reactive oxygen metabolite production, oxidative stress, and cell injury are decreased.⁹³ Adiponectin also decreases the levels of TNF- α , IL-6, interferon- γ and reduces the phagocytic capacity of macrophages.⁹⁴ Increased levels of plasma adiponectin are also correlated with impaired proliferation of macrophage progenitors and increased proliferation of primitive hematopoietic stem cells.⁹⁵

In CD population, adiponectin is upregulated in hypertrophic mesenteric adipose tissue compared with the normal adipose tissue from the same subjects or mesenteric adipose tissue from patients with UC and controls.⁹² Our findings suggest that adiponectin levels are increased in both patients with UC and CD compared with healthy controls,⁸⁵ similar to another study where adiponectin levels in IBD population were found to be more elevated than in patients operated for diverticulitis and colorectal cancer.⁹⁶ In pediatric IBD population, no correlation was found between disease activity and adiponectin.^{87,97} However, others reported decreased adiponectin levels in active patients with CD compared with controls,^{82,84} and also compared with patients with UC,⁹⁸ suggesting a distinct immunopathogenesis between CD and UC.

With regard to biological treatment, anti-TNF- α does not seem to alter significantly adiponectin plasma levels in patients

with IBD⁹⁹ as our study showed, in contrast to corticosteroid treatment where a significant correlation between increased levels of adiponectin and side effects of corticosteroids was found.¹⁰⁰ Future investigation should focus on the effects of adiponectin on the immune system, thereby elucidating its role in the pathogenesis of IBD.

Resistin and IBD

Resistin has the capacity to form oligomers and is present in human serum in various polymers from low- to high-molecular weight isoforms.¹⁰¹ Predominant sources of resistin in human are peripheral mononuclear cells macrophages, human adipocytes, and preadipocytes and finally bone marrow cells. In peripheral mononuclear cells, resistin mRNA expression and protein release are strongly increased following the effect of TNF- α , IL-1, IL-6, and lipopolysaccharide in vitro, probably through NF- κ B activation.¹⁰² Resistin secretion from mWAT in patients with CD was found significantly higher than in patients operated for colon cancer or diverticulitis.⁹⁶ Treatment of patients with steroids reduced resistin production.⁹⁶ There is consensus that resistin serum levels are increased in patients with IBD compared with healthy controls, and reflect disease activity, suggesting that resistin could be an independent factor for disease monitoring.^{84,85,103,104} The latter notion is further reinforced by the fact that serum resistin levels are significantly decreased after infliximab therapy, underlining the possible role of resistin as a marker of successful treatment.⁹⁹

Ghrelin and IBD

Ghrelin is mainly isolated from the stomach although small number of immunopositive cells has been found in the small and

large intestine. Nonacylated ghrelin circulates in far greater amounts than the acylated form, which inhibits the TNF- α , IL-1, IL-6, and leptin-mediated cytokine release in mononuclears, macrophages, and T cells.¹⁰⁵ Ghrelin gene expression is decreased by administration of leptin and IL-1b.¹⁰⁶ Our study showed that in patients with IBD, serum ghrelin levels are elevated independent of the disease activity, although male sex and ileal location of CD may further increase these levels.⁸⁵ Other studies, however, showed that serum ghrelin was higher in patients with active disease compared with IBD in remission or healthy controls.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Concerning the administration of infliximab, circulating total ghrelin increased by 25% in patients with CD but acylated and nonacylated ghrelin serum levels remained unchanged, suggesting that an alternative isoform could be affected by infliximab, also underlining the complex pathogenetic role of adipokines in IBD.¹¹⁰

ADIPOKINE EFFECTS ON BONE METABOLISM IN IBD

Adipokines seems to interfere in bone metabolism by altering the sensitive balance between osteoblasts and osteoclasts. In this last part of our review, we provide all the up-to-date data on the relationship between adipokines and bone metabolism with a specific perspective on IBD population.

Adiponectin

One of the most interesting and most studied adipokines in this setting is adiponectin, which circulates in much higher concentrations than the rest adipokines and correlates inversely with visceral fat and BMI. Adiponectin regulates energy homeostasis and glucose by reducing insulin sensitivity, according to studies on diabetic and coronary heart disease patients.¹¹¹ Adiponectin is secreted predominantly by differentiated adipocytes and promotes osteogenesis in 3 ways: affecting the differentiation of MSCs to preosteoblasts; inducing the proliferation of osteoblasts; and inhibiting osteoclastogenesis, at least in vitro.¹¹²⁻¹¹⁴ The proliferation of osteoclasts and the inhibition of the adipocyte formation from the MSCs are mediated through activation of COX-2.¹¹⁵ A further interesting finding is that adiponectin receptors R1 and R2 have been found both in osteoblasts and osteoclasts,¹¹⁶ stressing the multifactorial pathogenesis in the development of osteoporosis. However, it seems that there are conflicting data with regard to the association between serum adiponectin and bone mass. Specifically, it seems to be a negative correlation between the serum adiponectin and bone mass in vivo,¹¹⁷⁻¹²⁰ opposite to previous relative findings in vitro,^{113,121} thereby raising questions about the true relationship between adiponectin and bone metabolism. One explanation could be that adiponectin was measured in serum and not in bone marrow plasma, where adiponectin might exert a different behavior, yet to be clarified, as suggested by conflicting data showing that bone marrow adiponectin was higher in 1 study and lower in another study compared with its level in serum.⁴⁹ With respect to IBD, there are as yet no studies correlating adiponectin levels with bone metabolism.

Leptin

There is evidence that leptin regulates bone metabolism through 2 basic mechanisms: centrally, through a serotonin central relay (brainstem-hypothalamus) and through hypothalamus-generated sympathetic tone; and peripherally, through leptin receptors, shown to be expressed in osteoblasts and chondrocytes (Fig. 2).

Leptin seems to exhibit 2 inverse but parallel actions: peripherally, it promotes osteogenesis and chondrogenesis, inhibits osteoclastogenesis through deactivation of RANKL, and inhibits adipogenesis through PPAR- γ pathway¹²²⁻¹²⁴; central administration of leptin in animal models has led to dramatic loss of appetite and weight resulting in bone loss and reduction in BMD.¹²⁵⁻¹²⁷ However, leptin administration in leptin-deficient animals seems to improve bone formation¹²⁸⁻¹³⁰ and reduces bone loss,^{131,132} although high-dose leptin treatment could have a negative impact on bone metabolism, similar to its central use.¹³³

In human population studies, leptin administration seems to increase BMD¹³⁴⁻¹³⁶ although not entirely confirmed,¹³⁷ possibly depending on which pathway (central or peripheral) prevails or on other factors, yet to be defined. Of note, an inverse relationship could be justified by the dominance of the central pathway. In our study we found that there is no independent influence of leptin in bone metabolism in IBD population.¹³⁸

Resistin

Resistin was initially described as a cysteine-rich polypeptide produced by adipocytes and regulated by PPAR- γ , providing a link between obesity and insulin resistance.¹⁰¹ Later, it was shown that although resistin levels were very low in human adipocytes, they were much higher in mononuclear leukocytes, macrophages, spleen, and especially in bone marrow cells.¹³⁹ Specifically in the skeletal muscle, resistin decreases the uptake and oxidation of free fatty acids. Furthermore, it stimulates TNF- α and IL-6 production by macrophages. Consecutively, TNF- α and IL-6 stimulate resistin by monocytes, in an increasingly inflammatory milieu.¹⁴⁰

At bone level, resistin is expressed in murine preosteoclasts and preosteoblasts in primary human bone marrow stem cells, but it seems to have weak effects and in mature human osteoblasts through PKC- and PKA-dependent mechanisms.¹⁴¹ Recombinant resistin administration increases the number of differentiated osteoclasts and stimulates NF- κ B promoter activity, playing a role in osteoclastogenesis.¹⁴¹ In vivo, serum resistin levels were negatively correlated with lumbar spine BMD in middle age men and also with total BMD in postmenopausal women in China, consistent with in vitro studies.¹⁴² Another study found that in older patients with hip fracture, there is a significant increase of serum resistin levels although the design of the study does not prove causality.¹⁴³ No data till now exist on resistin with respect to BMD in patients with IBD.

Ghrelin, Visfatin, Vaspin, and Chemerin

Ghrelin is a new amino acid polypeptide mainly secreted by the neuroendocrine cells of the fundus of the stomach and in smaller amounts from the hypothalamus cells. It is believed to

play an important role in energy balance and it seems to have also an effect in bone homeostasis. Ghrelin stimulates osteoblastogenesis through NO/cGMP signaling pathway¹⁴⁴ and by inhibition of osteoblastic apoptosis activating GHSR/ERK and GHSR/P13/AKT signaling pathways.¹⁴⁵

In vivo, administration of ghrelin in rats increased BMD in weeks 6 and 12, suggesting the protective role of ghrelin in bone metabolism.¹⁴⁶ Moreover, a significant positive correlation between ghrelin and total BMD in premenopausal and postmenopausal women was found¹⁴⁷; serum ghrelin in an Italian cohort of elderly men was significantly associated with femoral neck BMD¹⁴⁸; and ghrelin concentrations were positively correlated with L2-L4 BMD, and femoral neck BMD in women but not in men.¹⁴⁹ Furthermore, it is worth mentioning that a positive correlation between serum ghrelin and trabecular but not cortical BMD has been demonstrated, suggesting that trabecular bone is the most metabolically active part of the bone.¹⁵⁰ With respect to IBD population, we were the first and thus far the only ones to report an inverse correlation between BMD of the femoral neck and spine and ghrelin serum levels.¹³⁸

Visfatin is a new adipokine known as pre-B-cell colony-enhancing factor or nicotinamide phosphoric acid RNA transferase. It has been found that in vitro visfatin stimulates the proliferation of osteoblasts in a dose-dependent manner, increases bone mineralization,¹⁵¹ and also suppresses osteoclastogenesis.¹⁵² Nevertheless, in vivo studies showed no correlation between visfatin and BMD,^{142,153 155} similar to our findings in IBD population.¹⁵⁶

Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin) is a new adipokine that was recently identified in rat models and has been suggested to have insulin-like effects. A recent study¹⁵⁷ showed that vaspin inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis while at the same time activates the extracellular signal-related protein kinase pathway, which mediates the antiapoptotic effect of vaspin in human osteoblasts.¹⁵⁸ In our study,¹⁵⁶ we did not find any correlation between vaspin and BMD in IBD population. Further studies need to evaluate the role of this adipokine in the pathogenesis of osteoporosis.

Chemerin is a new adipocyte-derived molecule secreted as inactive precursor, and activated with the proteolysis of serine proteases that convert it into an agonist of CMKLR1, chemR23 (G protein-coupled receptor chemokine-like receptor 1), thereby promoting adipocyte differentiation.^{159 161} Weigert et al⁹⁸ in their study first described an elevation in serum chemerin levels in patients with IBD compared with healthy controls and specifically in male patients with CD compared with UC, respectively. Furthermore, Muruganandan et al¹⁶² in their study found that knockdown of chemerin or CMKLR1 is associated with increased osteoblastic activity, and bone mineralization in rats suggesting a negative influence of chemerin in osteoblastogenesis, which is consistent with our study where serum chemerin levels were significantly increased in patients with IBD compared with healthy controls and significantly correlated with osteoporosis.¹⁵⁶

CONCLUDING REMARKS

Accumulating evidence suggests that fat and bone tissue interaction is altered in IBD. Various mechanisms for the fat–bone relationship and the crucial role of adipose-derived factors have been explored in the general population and worth further investigation in the setting of IBD. Especially, adipokines seems to interfere dramatically in bone metabolism by influencing the balance between osteoblasts and osteoclasts. As the list of adipokines is continuously enriched by new ones (the newest being irisin), they constitute a challenging area of research, which will cast light on the pathophysiology of bone metabolism in IBD, thereby leading to new therapeutic interventions. Deeper knowledge of the pathophysiology of the endocrine function of adipose tissue could result in individual adipokine profile analysis, and thus individualization of therapeutic strategy of osteopenia and osteoporosis in patients with IBD.

REFERENCES

- Bernstein CN. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:152–156.
- Lichtenstein GR, Sands BE, Pazianas M. Prevention and treatment of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:797–813.
- Tilg H, Moschen AR, Kaser A, et al. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut*. 2008;57:684–694.
- Kim N, Kadono Y, Takami M, et al. Osteoclast differentiation independent of the TRANCE-RANK-TRAF6 axis. *J Exp Med*. 2005;202:589–595.
- Li Y, Li A, Strait K, et al. Endogenous TNF α lowers maximum peak bone mass and inhibits osteoblastic Smad activation through NF- κ B. *J Bone Miner Res*. 2007;22:646–655.
- Zaidi M. Skeletal remodeling in health and disease. *Nat Med*. 2007;13:791–801.
- Epstein S, Inzerillo AM, Caminis J, et al. Disorders associated with acute rapid and severe bone loss. *J Bone Miner Res*. 2003;18:2083–2094.
- Bermeo S, Gunaratnam K, Duque G. Fat and bone interactions. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12:235–242.
- Emaus N, Wilsgaard T, Ahmed LA. Impacts of body mass Index, Physical activity, and smoking on femoral bone loss. The Tromso study. *J Bone Miner Res*. [published online ahead of print March 28, 2014]. doi: 10.1002/jbmr.2232.
- Dina C, Meyre D, Gallina S, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet*. 2007;39:724–726.
- Guo Y, Liu H, Yang TL, et al. The fat mass and obesity associated gene, FTO, is also associated with osteoporosis phenotypes. *PLoS One*. 2011;6:e27312.
- Fischer J, Koch L, Emmerling C, et al. Inactivation of the Fto gene protects from obesity. *Nature*. 2009;458:894–898.
- Campos RM, de Mello MT, Tock L, et al. Aerobic Plus resistance training improves bone metabolism and inflammation in adolescents who are obese. *J Strength Cond Res*. 2014;28:758–766.
- Beresford JN, Bennett JH, Devlin C, et al. Evidence for an inverse relationship between the differentiation of adipocytic and osteogenic cells in rat marrow stromal cell cultures. *J Cell Sci*. 1992;102:341–351.
- Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? *Genes Dev*. 2013;27:234–250.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259:87–91.
- Wu J, Boström P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150:366–376.
- Ohno H, Shinoda K, Spiegelman BM, et al. PPAR γ agonists induce a white-to-brown fat conversion through stabilization of PRDM16 protein. *Cell Metab*. 2012;15:395–404.
- Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res*. 1993;8:567–573.

20. Marcus R, Greendale G, Blunt BA, et al. Correlates of bone mineral density in the postmenopausal estrogen/progestin interventions trial. *J Bone Miner Res*. 1994;9:1467-1476.
21. Mazess RB, Barden HS, Ettinger M, et al. Spine and femur density using dual-photon absorptiometry in US white women. *Bone Miner*. 1987;2: 211-219.
22. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, et al. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res*. 1999;14:1622-1627.
23. Reid IR, Ames R, Evans MC, et al. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women—a key role for fat mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:45-51.
24. Riis BJ, Rodbro P, Christiansen C. The role of serum concentrations of sex steroids and bone turnover in the development and occurrence of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 1986;38:318-322.
25. Hauge EM, Qvesel D, Eriksen EF, et al. Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. *J Bone Miner Res*. 2001;16:1575-1582.
26. Itoh S, Udagawa N, Takahashi N, et al. A critical role for interleukin-6 family-mediated Stat3 activation in osteoblast differentiation and bone formation. *Bone*. 2006;39:505-512.
27. Chen G, Deng C, Li YP. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int J Biol Sci*. 2012;8:272-288.
28. Sroga GE, Vashishth D. Effects of bone matrix proteins on fracture and fragility in osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10:141-150.
29. Sanford LP, Ormsby I, Gittenberger-de Groot AC, et al. TGF β 2 knockout mice have multiple developmental defects that are non-overlapping with other TGF β 2 knockout phenotypes. *Development*. 1997;124:2659-2670.
30. Taya Y, O'Kane S, Ferguson MW. Pathogenesis of cleft palate in TGF- β 3 knockout mice. *Development*. 1999;126:3869-3879.
31. Yan X, Liu Z, Chen Y. Regulation of TGF- β signaling by Smad7. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2009;41:263-272.
32. He X, Semenov M, Tamai K, et al. LDL receptor-related proteins 5 and 6 in Wnt/ β -catenin signaling: arrows point the way. *Development*. 2004; 131:1663-1677.
33. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D, et al. New aspects of Helicobacter pylori infection involvement in gastric oncogenesis. *J Surg Res*. 2008;146:149-158.
34. Pilpilidis I, Kountouras J, Zavos C, et al. Upper gastrointestinal carcinogenesis: H. pylori and stem cell cross-talk. *J Surg Res*. 2011;166: 255-264.
35. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*. 2008;29:155-192.
36. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, et al. PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol Cell*. 1999;4: 611-617.
37. Tzamelis I, Fang H, Ollero M, et al. Regulated production of a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand during an early phase of adipocyte differentiation in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem*. 2004; 279:36093-36102.
38. Barak O, Nelson MC, Ong ES, et al. PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol Cell*. 1999;4: 585-595.
39. Lecka-Czemik B, Moerman EJ, Grant DF, et al. Divergent effects of selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 ligands on adipocyte versus osteoblast differentiation. *Endocrinology*. 2002;143: 2376-2384.
40. Lazarenko OP, Rzonca SO, Suva LJ, et al. Netoglitazone is a PPAR-gamma ligand with selective effects on bone and fat. *Bone*. 2006;38:74-84.
41. Gimble JM, Robinson CE, Wu X, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation by thiazolidinediones induces adipogenesis in bone marrow stromal cells. *Mol Pharmacol*. 1996;50:1087-1094.
42. James AW. Review of signaling pathways governing MSC osteogenic and adipogenic differentiation. *Scientifica (Cairo)*. 2013;2013:684736.
43. Aghaloo T, Cowan CM, Chou YF, et al. Nell-1-induced bone regeneration in calvarial defects. *Am J Pathol*. 2006;169:903-915.
44. Kawai M, Rosen CJ. The IGF-I regulatory system and its impact on skeletal and energy homeostasis. *J Cell Biochem*. 2010;111:14-19.
45. Bikle D, Majumdar S, Laib A, et al. The skeletal structure of insulin-like growth factor I-deficient mice. *J Bone Miner Res*. 2001;16:2320-2329.
46. Fazeli PK, Horowitz MC, MacDougald OA, et al. Marrow fat and bone-new perspectives. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:935-945.
47. Verma S, Rajaratnam JH, Denton J, et al. Adipocytic proportion of bone marrow is inversely related to bone formation in osteoporosis. *J Clin Pathol*. 2002;55:693-698.
48. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone*. 2004;35:842-849.
49. Modder UI, Roforth MM, Hoey K, et al. Effects of estrogen on osteoprogenitor cells and cytokines/bone-regulatory factors in postmenopausal women. *Bone*. 2011;49:202-207.
50. Muruganandan S, Sinal CJ. The impact of bone marrow adipocytes on osteoblast and osteoclast differentiation. *IUBMB Life*. 2014;66:147-155.
51. Wehrli FW, Hopkins JA, Hwang SN, et al. Cross-sectional study of osteopenia with quantitative MR imaging and bone densitometry. *Radiology*. 2000;217:527-538.
52. Rinker TE, Hammoudi TM, Kemp ML, et al. Interactions between mesenchymal stem cells, adipocytes, and osteoblasts in a 3D tri-culture model of hyperglycemic conditions in the bone marrow microenvironment. *Integr Biol (Camb)*. 2014;6:324-337.
53. Zulian A, Cancelli R, Micheletto G, et al. Visceral adipocytes: old actors in obesity and new protagonists in Crohn's disease? *Gut*. 2012;61:86-94.
54. Drouot M, Dubuquoy L, Desreumaux P, et al. Visceral fat and gut inflammation. *Nutrition*. 2012;28:113-117.
55. Sheehan AL, Warren BF, Gear MW, et al. Fat-wrapping in Crohn's disease: pathological basis and relevance to surgical practice. *Br J Surg*. 1992;79:955-958.
56. Fink C, Karagiannides I, Bakirtzi K, et al. Adipose tissue and inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18:1550-1557.
57. Desreumaux P, Ernst O, Geboes K, et al. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999; 117:73-81.
58. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, et al. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2000;133:795-799.
59. Loftus EV Jr, Achenbach SJ, Sandborn WJ, et al. Risk of fracture in ulcerative colitis: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1:465-473.
60. Loftus EV Jr, Crowson CS, Sandborn WJ, et al. Long-term fracture risk in patients with Crohn's disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;123:468-475.
61. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients with celiac Disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16,416 patients in Denmark. *Am J Epidemiol*. 2002;156:1-10.
62. van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, et al. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology*. 2003;125:1591-1597.
63. Egan E, Reilly T, Giacomoni M, et al. Bone mineral density among female sports participants. *Bone*. 2006;38:227-233.
64. Rector RS, Rogers R, Ruebel M, et al. Lean body mass and weight-bearing activity in the prediction of bone mineral density in physically active men. *J Strength Cond Res*. 2009;23:427-435.
65. Bryant RV, Trott MJ, Bartholomew FD, et al. Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:213-225.
66. Thayu M, Shults J, Burnham JM, et al. Gender differences in body composition deficits at diagnosis in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1121-1128.
67. Burnham JM, Shults J, Semeao E, et al. Body-composition alterations consistent with cachexia in children and young adults with Crohn disease. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:413-420.
68. Wiskin AE, Wootton SA, Hunt TM, et al. Body composition in childhood inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2011;30:112-115.
69. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, et al. Body composition in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1556-1562.
70. Schneider SM, Al-Jaoumi R, Filippi J, et al. Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1562-1568.

71. Olivieri FM, Liscianrano D, Ranzi T, et al. Bone mineral density and body composition in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1491–1494.
72. Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, et al. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ*. 2007;177:575–580.
73. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med*. 2004;164:1108–1112.
74. Goodhand JR, Kamperidis N, Nguyen H, et al. Application of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX) to predict need for DEXA scanning and treatment in patients with inflammatory bowel disease at risk of osteoporosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:551–558.
75. Terzoudis S, Zavos C, Damilakis J, et al. Increased fracture risk assessed by fracture risk assessment tool in Greek patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2013;58:216–221.
76. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. 2004;145:2273–2282.
77. Carvalheira JB, Ribeiro EB, Folli F, et al. Interaction between leptin and insulin signaling pathways differentially affects JAK-STAT and PI 3-kinase-mediated signaling in rat liver. *Biol Chem*. 2003;384:151–159.
78. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, et al. The potential adverse role of leptin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: a hypothesis based on critical review of the literature. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:50–54.
79. Lo CK, Lam QL, Yang M, et al. Leptin signaling protects NK cells from apoptosis during development in mouse bone marrow. *Cell Mol Immunol*. 2009;6:353–360.
80. Barbier M, Vidal H, Desreumaux P, et al. Overexpression of leptin mRNA in mesenteric adipose tissue in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003;27:987–991.
81. Ballinger A, Kelly P, Hallyburton E, et al. Plasma leptin in chronic inflammatory bowel disease and HIV: implications for the pathogenesis of anorexia and weight loss. *Clin Sci (Lond)*. 1998;94:479–483.
82. Rodrigues VS, Milanski M, Fagundes JJ, et al. Serum levels and mesenteric fat tissue expression of adiponectin and leptin in patients with Crohn's disease. *Clin Exp Immunol*. 2012;170:358–364.
83. Nishi Y, Isomoto H, Ueno H, et al. Plasma leptin and ghrelin concentrations in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11:7314–7317.
84. Valentini L, Wirth EK, Schweizer U, et al. Circulating adipokines and the protective effects of hyperinsulinemia in inflammatory bowel disease. *Nutrition*. 2009;25:172–181.
85. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, et al. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:100–105.
86. Aurangzeb B, Leach ST, Lemberg DA, et al. Assessment of nutritional status and serum leptin in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:536–541.
87. Chouliaras G, Panayotou I, Margoni D, et al. Circulating leptin and adiponectin and their relation to glucose metabolism in children with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Pediatr Res*. 2013;74:420–426.
88. Biesiada G, Czepiel J, Ptak-Belowska A, et al. Expression and release of leptin and proinflammatory cytokines in patients with ulcerative colitis and infectious diarrhea. *J Physiol Pharmacol*. 2012;63:471–481.
89. Franchimont D, Roland S, Gustot T, et al. Impact of infliximab on serum leptin levels in patients with Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3510–3516.
90. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000;102:1296–1301.
91. Pannacciuoli N, Vettor R, Milan G, et al. Anorexia nervosa is characterized by increased adiponectin plasma levels and reduced non-oxidative glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1748–1752.
92. Yamamoto K, Kiyohara T, Murayama Y, et al. Production of adiponectin, an anti-inflammatory protein, in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gut*. 2005;54:789–796.
93. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, et al. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:365–383.
94. Ajuwon KM, Spurlock ME. Adiponectin inhibits LPS-induced NF- κ B activation and IL-6 production and increases PPAR γ 2 expression in adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288:R1220–R1225.
95. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000;96:1723–1732.
96. Paul G, Schaffler A, Neumeier M, et al. Profiling adipocytokine secretion from creeping fat in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:471–477.
97. Ponemone V, Keshavarzian A, Brand MI, et al. Apoptosis and inflammation: role of adipokines in inflammatory bowel disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2010;1:e1.
98. Weigert J, Obermeier F, Neumeier M, et al. Circulating levels of chemerin and adiponectin are higher in ulcerative colitis and chemerin is elevated in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:630–637.
99. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, et al. The effect of infliximab on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:789–794.
100. Vihinen MK, Kolho KL, Janne OA, et al. Circulating adiponectin as a marker for glucocorticoid-related side effects in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:504–506.
101. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409:307–312.
102. Nagaev I, Bokarewa M, Tarkowski A, et al. Human resistin is a systemic immune-derived proinflammatory cytokine targeting both leukocytes and adipocytes. *PLoS One*. 2006;1:e31.
103. Karmiris K, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. The emerging role of adipocytokines as inflammatory mediators in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:847–855.
104. Konrad A, Lehrke M, Schachinger V, et al. Resistin is an inflammatory marker of inflammatory bowel disease in humans. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:1070–1074.
105. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest*. 2004;114:57–66.
106. Ariyasu H, Takaya K, Hosoda H, et al. Delayed short-term secretory regulation of ghrelin in obese animals: evidenced by a specific RIA for the active form of ghrelin. *Endocrinology*. 2002;143:3341–3350.
107. Peracchi M, Bardella MT, Caprioli F, et al. Circulating ghrelin levels in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2006;55:432–433.
108. Alexandridis E, Zisimopoulos A, Liratzopoulos N, et al. Obestatin/ghrelin ratio: a new activity index in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1557–1561.
109. Ates Y, Degertekin B, Erdil A, et al. Serum ghrelin levels in inflammatory bowel disease with relation to disease activity and nutritional status. *Dig Dis Sci*. 2008;53:2215–2221.
110. Sung EZ, Da Silva NF, Goodyear S, et al. Increased plasma ghrelin following infliximab in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:83–89.
111. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006;116:1784–1792.
112. Yamaguchi N, Kukita T, Li YJ, et al. Adiponectin inhibits osteoclast formation stimulated by lipopolysaccharide from *Actinobacillus actinomycescomitans*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007;49:28–34.
113. Oshima K, Nampei A, Matsuda M, et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;331:520–526.
114. Williams GA, Wang Y, Callon KE, et al. In vitro and in vivo effects of adiponectin on bone. *Endocrinology*. 2009;150:3603–3610.
115. Lee HW, Kim SY, Kim AY, et al. Adiponectin stimulates osteoblast differentiation through induction of COX2 in mesenchymal progenitor cells. *Stem Cells*. 2009;27:2254–2262.
116. Reid IR. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010;503:20–27.
117. Lenchik L, Register TC, Hsu FC, et al. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone*. 2003;33:646–651.
118. Richards JB, Valdes AM, Burling K, et al. Serum adiponectin and bone mineral density in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1517–1523.

119. Napoli N, Pedone C, Pozzilli P, et al. Adiponectin and bone mass density: the InCHIANTI study. *Bone*. 2010;47:1001–1005.
120. Jurimae J, Rembel K, Jurimae T, et al. Adiponectin is associated with bone mineral density in perimenopausal women. *Horm Metab Res*. 2005;37:297–302.
121. Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, et al. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem*. 2006;99:196–208.
122. Chang CJ, Yen ML, Chen YC, et al. Placenta-derived multipotent cells exhibit immunosuppressive properties that are enhanced in the presence of interferon-gamma. *Stem Cells*. 2006;24:2466–2477.
123. Thomas T, Gori F, Khosla S, et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology*. 1999;140:1630–1638.
124. Yang DC, Tsay HJ, Lin SY, et al. cAMP/PKA regulates osteogenesis, adipogenesis and ratio of RANKL/OPG mRNA expression in mesenchymal stem cells by suppressing leptin. *PLoS One*. 2008;3:e1540.
125. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, et al. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995;269:546–549.
126. Iwaniec UT, Wronski TJ, Amblard D, et al. Effects of disrupted beta1-integrin function on the skeletal response to short-term hindlimb unloading in mice. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98:690–696.
127. Onkoyong EE, Dube MG, Torto R, et al. Central leptin differentially modulates ultradian secretory patterns of insulin, leptin and ghrelin independent of effects on food intake and body weight. *Peptides*. 2005;26:2559–2566.
128. Laharrague P, Larrouy D, Fontanilles AM, et al. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture. *FASEB J*. 1998;12:747–752.
129. Hamrick MW, Della-Fera MA, Choi YH, et al. Leptin treatment induces loss of bone marrow adipocytes and increases bone formation in leptin-deficient ob/ob mice. *J Bone Miner Res*. 2005;20:994–1001.
130. Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, et al. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept*. 2000;92:73–78.
131. Martin A, de Vittoris R, David V, et al. Leptin modulates both resorption and formation while preventing disuse-induced bone loss in tail-suspended female rats. *Endocrinology*. 2005;146:3652–3659.
132. Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology*. 2001;142:3546–3553.
133. Martin A, David V, Malaval L, et al. Opposite effects of leptin on bone metabolism: a dose-dependent balance related to energy intake and insulin-like growth factor-I pathway. *Endocrinology*. 2007;148:3419–3425.
134. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med*. 1999;341:879–884.
135. Tamura T, Yoneda M, Yamane K, et al. Serum leptin and adiponectin are positively associated with bone mineral density at the distal radius in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2007;56:623–628.
136. Welt CK, Chan JL, Bullen J, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2004;351:987–997.
137. Morberg CM, Tetens I, Black E, et al. Leptin and bone mineral density: a cross-sectional study in obese and nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5795–5800.
138. Koutroubakis IE, Zavos C, Damilakis J, et al. Role of ghrelin and insulin-like growth factor binding protein-3 in the development of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:e60–e65.
139. Patel L, Buckels AC, Kinghorn II, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;300:472–476.
140. Geerling BJ, Lichtenbelt WD, Stockbrugger RW, et al. Gender specific alterations of body composition in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53:479–485.
141. Thommesen L, Stanes AK, Monjo M, et al. Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism. *J Cell Biochem*. 2006;99:824–834.
142. Zhang H, Xie H, Zhao Q, et al. Relationships between serum adiponectin, apelin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in post-menopausal Chinese women. *J Endocrinol Invest*. 2010;33:707–711.
143. Fisher A, Southcott E, Li R, et al. Serum resistin in older patients with hip fracture: relationship with comorbidity and biochemical determinants of bone metabolism. *Cytokine*. 2011;56:157–166.
144. Wang DH, Hu YS, Du JJ, et al. Ghrelin stimulates proliferation of human osteoblastic TE85 cells via NO/cGMP signaling pathway. *Endocrine*. 2009;35:112–117.
145. Liang QH, Liu Y, Wu SS, et al. Ghrelin inhibits the apoptosis of MC3T3-E1 cells through ERK and AKT signaling pathway. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;272:591–597.
146. Deng F, Ling J, Ma J, et al. Stimulation of intramembranous bone repair in rats by ghrelin. *Exp Physiol*. 2008;93:872–879.
147. Nouh O, Abd Elfattah MM, Hassouna AA. Association between ghrelin levels and BMD: a cross sectional trial. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28:570–572.
148. Gonnelli S, Caffarelli C, Del Santo K, et al. The relationship of ghrelin and adiponectin with bone mineral density and bone turnover markers in elderly men. *Calcif Tissue Int*. 2008;83:55–60.
149. Amini P, Cahill F, Wadden D, et al. Beneficial association of serum ghrelin and peptide YY with bone mineral density in the Newfoundland population. *BMC Endocr Disord*. 2013;13:35.
150. Napoli N, Pedone C, Pozzilli P, et al. Effect of ghrelin on bone mass density: the In Chianti study. *Bone*. 2011;49:257–263.
151. Xie H, Tang SY, Luo XH, et al. Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int*. 2007;80:201–210.
152. Moschen AR, Geiger S, Gerner R, et al. Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin and its role in inflammation-related bone disease. *Mutat Res*. 2010;690:95–101.
153. Peng XD, Xie H, Zhao Q, et al. Relationships between serum adiponectin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese men. *Clin Chim Acta*. 2008;387:31–35.
154. Tohidí M, Akbarzadeh S, Larjani B, et al. Omentin-1, visfatin and adiponectin levels in relation to bone mineral density in Iranian postmenopausal women. *Bone*. 2012;51:876–881.
155. Iacobellis G, Iorio M, Napoli N, et al. Relation of adiponectin, visfatin and bone mineral density in patients with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2011;34:e12–e15.
156. Terzoudis S, Malliaraki N, Damilakis I, et al. P268 Chemerin, visfatin and vaspin levels in relation to fat mass and bone mineral density in IBD. *J Crohn's Colitis*. 2014;8:S175.
157. Kamio N, Kawato T, Tanabe N, et al. Vaspin attenuates RANKL-induced osteoclast formation in RAW264.7 cells. *Connect Tissue Res*. 2013;54:147–152.
158. Zhu X, Jiang Y, Shan PF, et al. Vaspin attenuates the apoptosis of human osteoblasts through ERK signaling pathway. *Amino Acids*. 2013;44:961–968.
159. Wittamer V, Bondue B, Guillaubert A, et al. Neutrophil-mediated maturation of chemerin: a link between innate and adaptive immunity. *J Immunol*. 2005;175:487–493.
160. Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med*. 2003;198:977–985.
161. Zabel BA, Allen SJ, Kulig P, et al. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. *J Biol Chem*. 2005;280:34661–34666.
162. Muruganandan S, Roman AA, Sinal CJ. Role of chemerin/CMKLR1 signaling in adipogenesis and osteoblastogenesis of bone marrow stem cells. *J Bone Miner Res*. 2010;25:222–234.
163. Geerling BJ, Badart-Smoock A, Stockbrugger RW, et al. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54:514–521.
164. Olivieri FM, Piodi LP, Taioli E, et al. Bone mineral density and body composition in ulcerative colitis: a six-year follow-up. *Osteoporos Int*. 2001;12:343–348.
165. Leslie WD, Miller N, Rogala L, et al. Body mass and composition affect bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:39–46.
166. Cuoco L, Vescevo G, Castaman R, et al. Skeletal muscle wastage in Crohn's disease: a pathway shared with heart failure? *Int J Cardiol*. 2008;127:219–227.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΤΕΡΖΟΥΔΗΣ

Ιούνιος 2016

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΤΕΡΖΟΥΔΗΣ****ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ**

Επίθετο: Τερζούδης

Όνομα: Σωτήριος

Φύλο: Άρρεν

Ημερομηνία γέννησης: 03/10/1977

Τόπος γέννησης: Διδυμότειχο, Έβρου

Εθνικότητα: Ελληνική

Διεύθυνση: Καμβουνίων 2-4

Τ.Κ.: 56421

Πόλη: Θεσσαλονίκη

Χώρα: Ελλάς

Κινητό: 0030 6955 183771

Email: sotiris.p.terzoudis@gmail.com&s.terzoudis@med.uoc.gr

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 06/10/1997 – 15/12/2003 Πτυχίο στην Ιατρική με βαθμό "λίαν καλώς", Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ελλάς.
- 18/12/2003 **Λήψη άδειας άσκησης επαγγέλματος υπ' αρ.:5203.** Υγειονομική περιφέρεια Σερρών, Ελληνική Δημοκρατία.
- 19/03/2015 Λήψη τίτλου ειδικότητας Γαστρεντερολογίας με αριθμό: 13944/14. Ελληνική Δημοκρατία, Υγειονομική περιφέρεια Κρήτης, Ελλάς

ΓΛΩΣΣΕΣ

- Ελληνική
- Αγγλική (First Certificate in English Cambridge 1992, IELTS μ.ο.7.5 Μάιος 2015)

ΕΙΔΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

Γνώση Microsoft Office (word, excel, power point, access,

Γνώση SPSS και Medcalc (στατιστικά πακέτα)

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΑΠΑΣΧΟΛΗΣΗ:

- 23/11/2015 - σήμερα Εξειδίκευση σε προχωρημένη ενδοσκόπηση και τεχνικών αυτής καθώς και εκπαίδευση στην μανομετρία οισοφάγου υψηλής ανάλυσης (High Resolution Manometry) με υποτροφία από την Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρία στο ενδοσκοπικό τμήμα του Queen Alexandra Hospital, Portsmouth, UK, υπό την καθοδήγηση του καθηγητή Pradeep Bhandari.

27/02/2015 – σήμερα	Αποπεράτωση διδακτορικής διατριβής
22/12/2014 - 19/03/2015	Μελέτη και επιτυχής εξέταση για την λήψη ειδικότητας Γαστρεντερολογίας.
02/07/2012 – σήμερα	Έναρξη διδακτορικής διατριβής στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο του Ηρακλείου, υπό την επίβλεψη του αναπληρωτή καθηγητή κ. Ιωάννη Κουτρομπάκη με τίτλο: Επιδημιολογικά δεδομένα, παράγοντες κινδύνου και παθογενετικοί μηχανισμοί οστεοπόρωσης και κατάγματος σε Έλληνες ασθενείς με ΙΦΝΕ.
22/12/2010 - 21/12/2014	Ειδικότητα Γαστρεντερολογίας στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ελλάς
12/12/2009 - 12/12/2010	Άμισθος επιστημονικός συνεργάτης στο ενδοσκοπικό τμήμα του Γενικού Νομαρχιακού Νοσοκομείου Γ. Γεννηματάς Θεσσαλονίκης, Ελλάς υπό την επίβλεψη του καθ. Π. Κατσινέλου
08/09/2009 - 3/12/2009	Παράταση θητείας στην ίδια θέση.
07/03/2008 - 7/09/2009	1 1/2 χρόνο εσωτερικής παθολογίας στα πλαίσια λήψης ειδικότητας γαστρεντερολογίας στην παθολογική κλινική του Γ.Ν.Ν.Γεννηματάς Θεσσαλονίκης, Ελλάς
13/02/2007 -15/05/2007	Παράταση θητείας αγροτικού ιατρείου στην Κυανή, Υγειονομική περιφέρεια Έβρου, Ελλάς.
13/2/2006- 12/2/2007	Θητεία άγονου αγροτικού ιατρείου στην Κυανή, Υγειονομική περιφέρεια Έβρου, Ελλάς.
11/11/2005 - 10/2/2006	Τρίμηνη εκπαίδευση στα τμήματα Εσωτερικής Παθολογίας, Χειρουργικής και Καρδιολογίας στο Γενικό Περιφερικό Νοσοκομείο Διδυμοτείχου, Ελλάς

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΥΡΩΠΑΪΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- **"Food impaction in a patient with eosinophilic esophagitis."** S.Terzoudis. Endoscopic Unit of GI Department Gennimatas General Hospital of Thessaloniki. Meeting of Hellenic GI Society of Northern Greece. Thessaloniki 24 January 2009.
- **"Fracture Risk Assessed by Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) in Greek Patients with inflammatory bowel disease"**. S.Terzoudis, I.E. Koutroubakis, C. Zavos, J. Damilakis, J. Neratzoulakis, C. Georgousaki, D.A. Dimitriadi, E.A. Kouroumalis. UEGW 2011 Stockholm Sweden.
- **"Soluble transferrin receptor- ferritin index is the most efficient marker for the evaluation of anemia in IBD"** P.Oustamanolakis, I.E.Koutroubakis, I. Messaritakis, C. Georgousaki, S. Terzoudis, Maria Niniraki, E.A. Kouroumalis. UEGW 2011 Stockholm Sweden.
- **"Surveillance of Barrett esophagus in Greece: A 10- year Stud"**. Lazaraki G., Xatzimaouroudis G., Terzoudis S., Kountouras I., Katsinelos P. Hellenic Gastreterologic Congress 2011 Thessaloniki.
- **"Increased Fracture Risk assessed by Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) in Greek patients with Crohn's disease"**. S.Terzoudis, I Koutroubakis, C.Zavos, J. Damilakis, J. Neratzoulakis, C. Georgousaki, D.A. Dimitriadi, E.A. Kouroumalis. 7th Congress of ECCO Barcelona 2012.
- **"Serum Chemerin Levels are Increased in IBD Patients and Associated with the Development of Osteoporosis"**. S.Terzoudis, J.Damilakis, J. Neratzoulakis, C.Georgousaki, V. Tzimourtos, E.Kouroumalis, I. Koutroubakis. UEGW 2013 Berlin Germany
- **"Increased risk of fracture calculated by FRAX score in Greek patients with Crohn Disease"**. S. Terzoudis - oral presentation. Hellenic IBD Congress in Volos , Greece 2013
- **"Chemerin, Visfatin and Vaspin Serum Levels in Relation to Fat Mass and Bone Mineral Density in IBD"**. Sotiris P. Terzoudis^{*1}, Niki Malliaraki³, John Damilakis², John Neratzoulakis², Chrysi Georgousaki¹, Vasilis Tzimourtos¹, Elias Kouroumalis¹, Ioannis Koutroubakis¹. DDW Chicago 2014

- **“Comparative study of GI bleeding scores evaluation in non-variceal GI bleedings”**. Tzimourtos V.,Georgousaki C.,Terzoudis S, Augoustaki A. , Gkatsoudi A, kouroumalis E. . Greek Gastreterologic Congress 2014 Athens

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ:

- **“Acute pancreatitis caused by impaction of hydatid membranes in the papilla of Vater: a case report”**. Katsinelos P, Chatzimavroudis G, Fasoulas K, Kamperis E, Katsinelos T, Terzoudis S, Kokonis G, Patsis I. Cases J. 2009 Jul 7;2:7374
- **“Double major papilla of Vater: a rare endoscopic finding during endoscopic retrograde cholangiopancreatography”**: a case report. Katsinelos P, Chatzimavroudis G, Fasoulas K, Katsinelos T, Pilpilidis I, Lazaraki G, Terzoudis S, Kokonis G, Patsis I, Zavos C, Kountouras J. Cases J. 2009 Oct 21;2:163.
- **“The endoloop-clips technique for closure of large iatrogenic colonic perforations”**. Katsinelos P, Chatzimavroudis G, Terzoudis S, Fasoulas K Endoscopy. 2010 Apr;42(4):343; author reply 344. Epub 2010 Mar 30.
- **“Partially covered vs uncovered sphincterotome and post-endoscopic sphincterotomy bleeding”**. Katsinelos P, Paroutoglou G, Kountouras J, Chatzimavroudis G, Zavos C, Terzoudis S, Katsinelos T, Fasoulas K, Gelas G, Tzovaras G, Pilpilidis I. World J Gastroenterol. 2010 Oct 28;16(40):5077-83.
- **“Outpatient therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography is safe in patients aged 80 years and older”**. Katsinelos P, Kountouras J, Chatzimavroudis G, Zavos C, Terzoudis S, Pilpilidis I, Paroutoglou G. Endoscopy. 2011 Feb;43(2):128-33. Epub 2010 Nov 24.
- **“Diagnostic yield and clinical impact of capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding during routine clinical practice: a single-center experience”**. Katsinelos P, Chatzimavroudis G, Terzoudis S, Patsis I, Fasoulas K, Katsinelos T, Kokonis G, Zavos C, Vasiliadis T, Kountouras J. Med Princ Pract. 2011;20(1):60-5. Epub 2010 Dec 13.
- **“Endoscopic management of occluded biliary uncovered metal stents: a multicenter experience”**. Katsinelos P, Beltsis A, Chatzimavroudis G, Paikos D, Paroutoglou G, Kapetanios D, Terzoudis S, Lazaraki G, Pilpilidis I, Fasoulas K, Atmatzidis S, Zavos C, Kountouras J. World J Gastroenterol. 2011 Jan 7;17(1):98-104.
- **“Prospective randomized study comparing double layer and Tannenbaum stents in distal malignant biliary stenosis”** Katsinelos P, Paroutoglou

- G, Chatzimavroudis G, **Terzoudis S**, Zavos C, Gelas G, Pilpilidis I, Kountouras J. *Acta Gastroenterol Belg.* 2010 Oct-Dec;73(4):445-50.
- **“Diagnostic yield and clinical management after capsule endoscopy in daily clinical practice: A single-center experience”**. Katsinelos P, Fasoylas K, Chatzimavroudis G, Lazaraki G, Zavos C, Pilpilidis I, **Terzoudis S**, Kokonis G, Patsis I, Beltsis A, Paroutoglou G, Kountouras J. *Hippokratia.* 2010 Oct;14(4):271-6.
 - **“Large-balloon dilation of the biliary orifice for the management of basket impaction: a case series of 6 patients”**. Katsinelos P, Fasoulas K, Beltsis A, Chatzimavroudis G, Zavos C, **Terzoudis S**, Kountouras J. **Gastrointest Endosc.** 2011 Jun;73(6):1298-301. Epub 2011 Apr 14.
 - **“Spondylodiscitis complicating cholangitis caused by stent occlusion”**. Katsinelos P, Fasoulas K, **Terzoudis S**, Chatzimavroudis G, Zavos C, Kountouras J. *Gastrointest Endosc.* 2011 Jun;73(6):1326-8.
 - **“Can capsule endoscopy be used as a diagnostic tool in the evaluation of nonbleeding indications in daily clinical practice? A prospective study”**. Katsinelos P, Tziomalos K, Fasoulas K, Paroutoglou G, Koufokotsios A, Mimidis K, **Terzoudis S**, Maris T, Beltsis A, Geros C, Chatzimavroudis G. *Med Princ Pract.* 2011;20(4):362-7. Epub 2011 May 11.
 - **“Diagnostic yield and clinical impact of wireless capsule endoscopy in patients with chronic abdominal pain with or without diarrhoea: a Greek multicenter study”**. Katsinelos P, Fasoulas K, Beltsis A, Chatzimavroudis G, Paroutoglou G, Maris T, Mimidis K, Koufokotsios A, **Terzoudis S**, Atmatzidis S, Kaltsa A, Kapetanios D, Kamperis E, Zavos C, Kountouras J, Belou A. *Eur J Intern Med.* 2011 Oct;22(5):e63-6. Epub 2011 Jul 14.
 - **“Combination of diclofenac plus somatostatin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial”**. Katsinelos P, Fasoulas K, Paroutoglou G, Chatzimavroudis G, Beltsis A, **Terzoudis S**, Katsinelos T, Dimou E, Zavos C, Kaltsa A, Kountouras J. *Endoscopy.* 2012 Jan;44(1):53-9. Epub 2011 Dec 23.
 - **“Roth-net for successful removal of a large gallstone”. causing gastric outlet obstruction (Bouveret’s Syndrome)** P. Katsinelos, G. Chatzimavroudis, K. Fasoulas, **S. Terzoudis**, G. Lazaraki, I. Pilpilidis. *Annals of Gastroenterology* 2010, 23(1):146-147.
 - **“Cat scratch colon: An endoscopic finding suggesting collagenous colitis”** K. Fasoulas, **S. Terzoudis**, G. Lazaraki, S. Atmatzidis, A. Beltsis, I. Pilpilidis, G. Chatzimavroudis, P. Katsinelos. *Annals of Gastroenterology* 2010, 23 (4).
 - **“Secondary rectal linitis plastica as first manifestation of urinary bladder carcinoma”**. Panagiotis Katsinelos, Basilis Papaziogas, Grigoris

Chatzimavroudis, Taxiarchis Katsinelos, Eleni Dimou, Stefanos Atmatzidis, Athanasios Beltsis, **Sotiris Terzoudis**, Eustathios Kamperis, Georgia Lazaraki. *Annals of Gastroenterology* 2012, 25(2).

- **“Prophylactic clip application before endoscopic resection of large pedunculated colorectal polyps in patients receiving anticoagulation or antiplatelet medications”**. Katsinelos P, Fasoulas K, Chatzimavroudis G, Beltsis A, **Terzoudis S**, Paroutoglou G, Zavos C, Kountouras J. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2012 Oct;22(5):e254-8. doi: 10.1097/SLE.0b013e31825af5a2.
- **“Comparison of three types of precut technique to achieve common bile duct cannulation: a retrospective analysis of 274 cases”**. Katsinelos P, Gkagkalis S, Chatzimavroudis G, Beltsis A, **Terzoudis S**, Zavos C, Gatopoulou A, Lazaraki G, Vasiliadis T, Kountouras J. *Dig Dis Sci.* 2012 Dec;57(12):3286-92. doi: 10.1007/s10620-012-2271-8. Epub 2012 Jun 20.
- **“Increased fracture risk assessed by fracture risk assessment tool in Greek patients with Crohn's disease”**. **Terzoudis S**, Zavos C, Damilakis J, Neratzoulakis J, Dimitriadi DA, Roussomoustakaki M, Kouroumalis EA, Koutroubakis IE. *Dig Dis Sci.* 2013 Jan;58(1):216-21. doi: 10.1007/s10620-012-2326-x. Epub 2012 Aug 3.
- **“The Bone and Fat connection in Inflammatory Bowel Diseases”**. **Terzoudis S**, Zavos C, Koutroubakis IE. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Sep 16. [Epub ahead of print].
- **“The role of capsule endoscopy in the evaluation and treatment of obscure-overt gastrointestinal bleeding during daily clinical practice: a prospective multicenter study”**. Katsinelos P, Lazaraki G, Gkagkalis A, Gatopoulou A, Patsavela S, Varitimiadis K, Mimidis K, Paroutoglou G, Koufokotsios A, Maris T, **Terzoudis S**, Gigi E, Chatzimavroudis G, Zavos C, Kountouras J. *Scand J Gastroenterol.* 2014 Jul;49(7):862-70. doi: 10.3109/00365521.2014.889209. Epub 2014 Jun 18.
- **“Chemerin, Visfatin and Vaspin serum levels in relation to bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease”**. **Terzoudis S**, Malliaraki N, Damilakis J, Dimitriadou DA, Zavos C, Koutroubakis IE. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jul;28(7):814-9