

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών

20
17

ΤΟΜΟΣ 67,
ΤΕΥΧΟΣ 4,
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ,
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ,
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ

ISSN: 1792 - 0256

Ιστορική Αναδρομή	1
Άρθρα Ανασκόπησης	14, 26
Περιγραφή Περίπτωσης	44

Annales Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

Historic review	1
Reviews	14, 26
Case Report	44



20
17

ΤΟΜΟΣ 67,
ΤΕΥΧΟΣ 4,
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ,
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ,
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ

Δελτίο

Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΜΕ ΕΘΝΙΚΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ
ΦΕΚ 19/16-1-1985, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
ΑΘΗΝΩΝ - ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΠΑΙΔΩΝ
«Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

PUBLISHED BY:



ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

Ομήρου 29, Πέτα Σαρωνικού
+30 22994 40962,
E-mail: g.kouloumpis@
zitamanagement.com

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Γεώργιος Π. Χρούσος

ΑΝ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Μαρία Θεοδωρίδου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χρήστος Καττάμης
Χρύσα Μπακούλα
Βασιλική Συριοπούλου
Φωτεινή Τζωρτζάτου - Σταθοπούλου
Ευστάθιος Χαροκόπος

ΜΕΛΗ

Εμμανουήλ Ζουμάκης
Αθανάσιος Καδίτης
Ευαγγελία Λαγκώνα
Αθανάσιος Μίχος
Roser Pons
Ελευθερία Ρώμα
Αικατερίνη Σαλαβούρα
Σουλτάνα Σιαχανίδου
Ευαγγελία Χαρμανδάρη

ΔΙΕΘΝΗΣ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΤΟΥ «ΔΕΛΤΙΟΥ Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝ. ΑΘΗΝΩΝ»

1. Stylianos Antonarakis (Γενεύη, Ελβετία)
2. Alexis Arzimanoglou (Λυόν, Γαλλία)
3. Peter Bader (Φρανκφούρτη, Μείν, Γερμανία)
4. Tadej Battelino (Λουμπλιάνα, Σλοβενία)
5. Margherita Bonamico (Ρώμη, Ιταλία)
6. Athos Busvaros (Βοστώνη, Μασαχουσέτη, ΗΠΑ)
7. Claudia Chiriboga (Νέα Υόρκη, ΗΠΑ)
8. George Coukos (Φιλαδέλφεια, ΗΠΑ)
9. Basil Daras (Βοστώνη, ΗΠΑ)
10. Raif Geha (Βοστώνη, ΗΠΑ)
11. Donald Greydanus (Μίτσιγκαν, ΗΠΑ)
12. Melvin Grumbach (Σαν Φρανσίσκο, ΗΠΑ)
13. Stella Kourembanas (Ανόβερο, Γερμανία)
14. Olga Kordonouri (Ανόβερο, Γερμανία)
15. Hugo Lagercrantz (Στοκχόλμη, Σουηδία)
16. Primus Mullis (Βέρνη, Ελβετία)
17. Maria New (Νέα Υόρκη, ΗΠΑ)
18. Constantine Stratakis (Βηθεσδά, ΗΠΑ)
19. Charalambos Pothoulakis (Λος Άντζελες, ΗΠΑ)
20. Manuel Roig (Βαρκελώνη, Ισπανία)
21. Dimitrios Spentzos (Βοστώνη, ΗΠΑ)
22. Thomas Walsh (Βηθεσδά, ΗΠΑ)
23. Michael Wessels (Βοστώνη, ΗΠΑ)
24. Theoklis Zaoutis (Φιλαδέλφεια, ΗΠΑ)
25. Stergios Zcharoulis (Σάτον, Ηνωμένο Βασίλειο)
26. Mary Zupanc (Γουϊσκόκον, ΗΠΑ)

ΙΔΡΥΤΗΣ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΧΩΡΕΜΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Χωρέμης (1954 - 1965)
Ν. Μασσανιώτης (1966 - 1993)
Χ. Καττάμης (1994 - 1998)
Α. Μεταξωτού (1999 - 2000)
Γ. Χρούσος (2001 -)

Εικόνα εξωφύλλου: Αρχαίο
ελληνικό άγαλμα με τίτλο «Statue
of a Child», 200 - 300 μ.Χ., ύψος
33,02 cm, έκθεμα στο μουσείο «Los
Angeles County Museum of Art»

ΕΤΗΣΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΗ: ΓΙΑΤΡΟΙ 30, ΦΟΙΤΗΤΕΣ 20, ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΥΠΡΟ 30

Παρακαλούνται οι κ.κ. συνδρομητές να στέλνουν τη συνδρομή τους στον διευθυντή Γεώργιο
Χρούσο - Α.Π.Κ.Π.Α. - Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Γουδί, 11527 Αθήνα, τηλ. 210 7794023

20
17

TOMOS 67,
TEYXOS 4,
OCTOBER,
NOVEMBER,
DECEMBER

Annales

Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

THREEMONTHLY NATIONAL CERTIFIED SCIENTIFIC JOURNAL
GREEK OFFICIAL JOURNAL 19/16 - 1 - 1985, "AGHIA SOFIA" CHILDREN'S HOSPITAL

OWNER

FIRST DEPARTMENT
OF PAEDIATRICS, ATHENS
UNIVERSITY - «AGHIA
SOPHIA» CHILDREN'S
HOSPITAL, ATHENS,
GREECE

EDITOR - IN - CHIEF

George P. Chrousos

DEPUTY EDITOR

Maria Theodoridou

ASSOCIATE EDITORS

Christos Kattamis
Chrysa Bakoula
Vassiliki Syriopoulou
Fotini Tzortzotou - Stathopoulou
Efsthios Charokopos

EDITORIAL BOARD

Emmanouil Zoumakis
Athanasios Kaditis
Evangelia Lagona
Athanasios Michos
Roser Pons
Eleftheria Roma
Aikaterini Salavoura
Soultana Siahaniidou
Evangelia Charmandari

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD FOR "ANNALES OF CLINICAL PAEDIATRICS"

- | | |
|---|---|
| 1. Stylianos Antonarakis (<i>Geneva, Switzerland</i>) | 14. Olga Kordonouri (<i>Hannover, Germany</i>) |
| 2. Alexis Arzimanoglou (<i>Lyon, France</i>) | 15. Hugo Lagercrantz (<i>Stocholm, Sweden</i>) |
| 3. Peter Bader (<i>Frankfurt, Main, Germany</i>) | 16. Primus Mullis (<i>Bern, Switzerland</i>) |
| 4. Tadej Battelino (<i>Ljubljana, Slovenia</i>) | 17. Maria New (<i>New York, USA</i>) |
| 5. Margherita Bonamico (<i>Rome, Italy</i>) | 18. Constantine Stratakis (<i>Bethesda, USA</i>) |
| 6. Athos Busvaros (<i>Boston, Massachusetts, USA</i>) | 19. Charalambos Pothoulakis (<i>Los Angeles, USA</i>) |
| 7. Claudia Chiriboga (<i>New York, USA</i>) | 20. Manuel Roig (<i>Barcelona, Spain</i>) |
| 8. George Coukos (<i>Philadelphia, USA</i>) | 21. Dimitrios Spentzos (<i>Boston, USA</i>) |
| 9. Basil Daras (<i>Boston, USA</i>) | 22. Thomas Walsh (<i>Bethesda, USA</i>) |
| 10. Raif Geha (<i>Boston, USA</i>) | 23. Michael Wessels (<i>Boston, USA</i>) |
| 11. Donald Greydanus (<i>Michigan, USA</i>) | 24. Theoklis Zaoutis (<i>Philadelphia, USA</i>) |
| 12. Melvin Grumbach (<i>San Francisco, USA</i>) | 25. Stergios Zcharoulis (<i>Sutton, United Kingdom</i>) |
| 13. Stella Kourembanas (<i>Hannover, Germany</i>) | 26. Mary Zupanc (<i>Wisconsin, USA</i>) |

FOUNDER

KONSTANTINOS CHOREMIS

EDITORIAL DIRECTORS

K. Choremis (1954 - 1965)
N. Matsaniotis (1966 - 1993)
Ch. Kattamis (1994 - 1998)
A. Metaxotou (1999 - 2000)
G. Chrousos (2001 -)

PUBLISHED BY:



ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

Omirou 29, Peta Saronikou
+30 22994 40962,
E - mail: g.kouloumpis@
zitamanagement.com

Cover image: Greek ancient statue
with title «Statue of a Child», Eastern
Mediterranean, 200 - 300 A.D., Height
13 in. (33.02 cm), current location in the
Los Angeles County Museum of Art

ANNUAL SUBSCRIPTION: DOCTORS 30 , STUDENTS 20 , FOR CYPRUS 30

The subscribers are requested to send their subscription to professor George Chrousos
- Chairman, First Department of Paediatrics, University of Athens - «Aghia Sophia» Children's
Hospital, Goudi, 115 27 Athens, Greece, Tel. +30 210 7794023

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το ΔΕΛΤΙΟ Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ εκδίδεται από την ομώνυμη κλινική και έχει ως στόχο την ενημέρωση και επιμόρφωση των παιδιάτρων, καθώς και την αποτύπωση του κλινικού και ερευνητικού έργου που επιτελείται στην κλινική ή σε άλλα κέντρα που ασχολούνται με την υγεία του παιδιού.

Για τον σκοπό αυτό δημοσιεύει:

- 1) Άρθρα σύνταξης.** Σύντομα ανασκοπικά ή ενημερωτικά άρθρα σχετικά με επίκαιρα θέματα, νέες εξελίξεις και σχόλια για εργασίες δημοσιεύμενες στον ελληνικό Τύπο.
- 2) Πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες ή κλινικοεργαστηριακές μελέτες.** Έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη και την απολύτως απαραίτητη βιβλιογραφία.
- 3) Ανασκοπήσεις.** Ολοκληρωμένες αναλύσεις παιδιατρικών θεμάτων. Γράφονται από το πολύ δύο συγγραφείς, δεν ξεπερνούν τις 15 - 25 δακτυλογραφημένες σελίδες, έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη και οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν ξεπερνούν τις 70.
- 4) Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις.** Αναφέρονται σε νέα ή σπάνια νοσήματα των οποίων η καταγραφή προσφέρει νέες πληροφορίες και γνώσεις. Έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη, την απολύτως απαραίτητη βιβλιογραφία και υπογράφονται από το πολύ πέντε συγγραφείς.
- 5) Γενικά θέματα** που έχουν σχέση με την υγεία του παιδιού και της οικογένειας, όπως και θέματα πρακτικής εκπαίδευσης και οργάνωσης υπηρεσιών.
- 6) Επίκαιρα θέματα.** Σύντομη περιγραφή, ενημέρωση νέων απόψεων και τάσεων σε συγκεκριμένα θέματα, με βιβλιογραφία.

Οι υποβαλλόμενες εργασίες πρέπει να συνοδεύονται από επιστολή στην οποία όλοι οι συγγραφείς δηλώνουν ότι: α) συμφωνούν με τις παρούσες «οδηγίες προς τους συγγραφείς», β) συμφωνούν να υποβάλλουν το άρθρο αυτό στο Δελτίο Παιδιατρικής, γ) όλοι οι συγγραφείς συμμετείχαν σε όλες τις φάσεις της εργασίας αυτής κατά τρόπο ουσιαστικό, δ) το άρθρο δεν δημοσιεύτηκε, ούτε θα δημοσιευτεί εν όλω ή εν μέρει σε άλλο έντυπο, μέχρι να ολοκληρωθεί η κρίση του στο Δελτίο Παιδιατρικής, ε) δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων μεταξύ των συγγραφέων ή μεταξύ αυτών και άλλων ιδρυμάτων ή ινστιτούτων, στ) όλες οι κλινικές έρευνες θα πρέπει να συνοδεύονται από γραπτή δήλωση των συγγραφέων ότι δόθηκε πληροφορημένη συναίνεση των μετεχόντων, όπως

επιβάλλεται από τη διακήρυξη του Ελσίνκι του 1975, με την αναθεώρηση του 2000, καθώς και ότι η επιτροπή αρμόδια για θέματα Ιατρικής Ηθικής του Ιδρύματος όπου τελέστηκε η εργασία έλεγξε και ενέκρινε το σχετικό πρωτόκολλο εργασίας, ζ) για πειράματα σε ζώα πρέπει να αναφέρεται η λήψη σχετικής άδειας από τις αρμόδιες υπηρεσίες του νοσοκομείου, ιδρύματος ή άλλης αρμόδιας Αρχής και ότι τηρήθηκαν οι αρχές της φροντίδας των ζώων.

ΣΥΝΤΑΞΗ ΤΩΝ ΧΕΙΡΟΓΡΑΦΩΝ

Το Δελτίο Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών δέχεται προς δημοσίευση χειρόγραφα τα οποία συμμορφώνονται προς τις απαιτήσεις της International Committee of Medical Editors (ICMJE) για τα χειρόγραφα που υποβάλλονται για δημοσίευση σε βιοϊατρικά περιοδικά (Uniform Requirements for Manuscripts - URM - Submitted to Biomedical Journals), με την αναθεώρηση του Νοεμβρίου του 2003 (www.icmje.org).

Το κείμενο δακτυλογραφείται με διπλό διάστημα και περιθώριο 2,5 εκατ. στις δύο πλευρές. Περιλαμβάνει: Σελίδα τίτλου, περίληψη στα ελληνικά και αγγλικά, λέξεις ευρητηριασμού, κείμενο, ευχαριστίες/αναφορές σε επιδοτήσεις - χορηγίες, βιβλιογραφία, πίνακες και εικόνες με τους αντίστοιχους υπότιτλους. Καθένα από τα ανωτέρω αρχίζει σε χωριστή σελίδα και οι σελίδες αριθμούνται διαδοχικά αρχίζοντας από τη σελίδα του τίτλου.

α) Σελίδα τίτλου

Περιλαμβάνει: Τον τίτλο του άρθρου, μέχρι 14 λέξεις, όνομα και επώνυμο των συγγραφέων, το επιστημονικό κέντρο από όπου προέρχεται η εργασία ή, ελλείψει συνεργασίας με συγκεκριμένα κέντρα, την ιδιότητα των συγγραφέων και τον τόπο διαμονής τους, διεύθυνση και τηλέφωνο του συγγραφέα με τον οποίο γίνεται η αλληλογραφία.

β) Περίληψεις

Όλες οι εργασίες πρέπει να έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη. Η περίληψη στα ελληνικά δεν πρέπει να ξεπερνά τις 250 λέξεις. Ανακεφαλαιώνει τους στόχους της εργασίας, τη μεθοδολογία, τα κυριότερα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της μελέτης. Στην περίληψη στα αγγλικά γράφονται ο τίτλος του κειμένου και τα ονόματα των συγγραφέων και αποδίδεται το περιεχόμενο της ελληνικής περίληψης. Η αγγλική περίληψη ακολουθεί το τέλος της ελληνικής περίληψης. Κάτω από την ελληνική και αγγλική περίληψη σημειώνονται τρεις έως πέντε λέξεις - κλειδιά (key words) που θα χρησιμοποιηθούν για το θεματικό ευρετήριο.

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

γ) Κείμενο

Οι πρωτότυπες εργασίες αποτελούνται από την εισαγωγή, το υλικό, η μεθοδολογία, τα αποτελέσματα και τη συζήτηση. Η εισαγωγή θα πρέπει να περιγράφει τον σκοπό της μελέτης και τη σχέση με προηγούμενα δημοσιευμένες μελέτες στον κλάδο. Το υλικό και η μεθοδολογία θα πρέπει να είναι συνοπτικά αλλά αρκετά λεπτομερή ούτως ώστε να μπορούν να επαναληφθούν από άλλους ερευνητές. Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων θα πρέπει επίσης να περιγράφεται. Τα αποτελέσματα θα πρέπει να περιλαμβάνουν τόσο τα θετικά όσο και τα ενδεχομένως αρνητικά ευρήματα της μελέτης, υποστηριζόμενα, όποτε απαιτείται, από πίνακες ή διαγράμματα. Η συζήτηση θα πρέπει να μεταφράζει τα αποτελέσματα της μελέτης, με έμφαση στη σχέση τους με την αρχική υπόθεση και τις προηγούμενες αντίστοιχες μελέτες. Οι συντομογραφίες επιτρέπονται με την προϋπόθεση ότι επαναλαμβάνονται με συνέπεια μετά τον αρχικό ορισμό, τόσο στο κυρίως κείμενο όσο και στην περίληψη. Όπου γίνεται αναφορά σε τιμές εργαστηριακών εξετάσεων, αυτές θα πρέπει να εκφράζονται στο Διεθνές Σύστημα Μονάδων (SI Units) και στο μετρικό (Conventional - Συμβατικό) Σύστημα μέσα σε παρένθεση. Πίνακες μετατροπής περιλαμβάνονται στις διευθύνσεις: <http://www.icmje.org> και <http://www.icmje.org/icmje.pdf>.

δ) Ευχαριστίες

Απευθύνονται προς όσους έχουν ουσιαστικά συμβάλει στη διεξαγωγή της μελέτης.

ε) Βιβλιογραφικές παραπομπές

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές αναφέρονται στο κείμενο με αραβικούς αριθμούς, κατ' αύξοντα αριθμό με τη σειρά που εμφανίζονται. Στη βιβλιογραφία αναγράφονται οι παραπομπές με τη σειρά και αρίθμηση που εμφανίζονται στο κείμενο. Ακολουθούνται οι απαιτήσεις της International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) για τα χειρόγραφα που υποβάλλονται για δημοσίευση σε βιο-ιατρικά περιοδικά (Uniform Requirements for Manuscripts - URM - Submitted to Biomedical Journals) - πρώην σύστημα Vancouver.

Παραδείγματα βιβλιογραφικών παραπομπών:

I. Περιοδικά

Αν οι συγγραφείς είναι έως 6 αναγράφονται όλοι, αν είναι επτά ή περισσότεροι αναγράφονται οι πρώτοι έξι και προστίθεται et al. (ή και συν.). Το όνομα του περιοδικού αναγράφεται συντεταγμένο, χωρίς να βάλουμε σημεία στίξεως στο κάθε συνθετικό (π.χ. J Pediatr 2003 ή N Engl J Med 2005). Η σύντμηση των περιοδικών γίνεται με βάση το πώς είναι επίσημα καταχωρημένο το περιοδικό στο Pubmed και όχι αυθαίρετα.

• Τακτική έκδοση περιοδικού:

Kawabata T, Ogino T, Awai M. Protective effects of glutathione against lipid peroxidation in chronically iron loaded mice. *Biochim Biophys Acta* 1988;1004:89 - 94.

□ Συμπληρωματικό τεύχος περιοδικού:

Llach F. Para - thyroidectomy in chronic renal failure: Indications, surgical approach and the use of calcitriol. *Kidney Int* 1990;38(29 suppl):S62 - S68.

□ Χωρίς συγγραφέα:

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). *BMJ* 1981;283:628.

□ Προσδιορισμός τύπου άρθρου:

Schreiner GF, Lange L. Ethanol modulation of macrophage influx in glomerulonephritis (abstract). *Am Soc Nephrol* 1991;2:562. Spargo PM, Manners JM. DDAVP and open heart surgery (letter). *Anaesthesia* 1989;44:363 - 364.

II. Βιβλία

□ Κεφάλαιο σε βιβλίο:

Schuster V. Renal clearance. In: Seldin DW, Giebich G, editors. *The kidney: physiology and pathophysiology*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992. p. 943 - 978.

□ Σύγγραμμα ή μονογραφία:

Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. *Syndromes of the head and neck*. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1990.

□ Δημοσίευση σε τόμο πρακτικών:

Bauer AW. The two definitions of bacterial resistance. In: Smith AJ, Rogers CA, editors. *Proceedings of the Third International Congress of Chemotherapy*; 1962 May 29 - 31; New York: International Society of Chemotherapy; 1963. p. 484 - 500.

□ Διδακτορική διατριβή:

Vourssef NM. *School adjustment of children with congenital heart disease (dissertation)*. Pittsburg (PA) Univ of Pittsburg, 1998.

III. Ηλεκτρονικές πηγές

□ Έγγραφο από ιστοσελίδα:

Royal College of General Practitioners. The primary health care team. RCGP website 2003 [cited 2004 Sep 22]; Available from: URL: http://www.rcgp.org.uk/information/publications/information/PDFInfo/21_OCT_03.pdf

□ Έγγραφο σε ηλεκτρονική μορφή:

Drasin, Todd, Dutson, Erik and Gracia, Carlos. Use of a robotic system as surgical first assistant in advanced laparoscopic surgery. *Journal of the American College of Surgeons*, 199(3) [online]. Available from:

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

<http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T91-4D4JGYH-3/2/325a8fdeache909ee940a8f4c429104b> [accessed 2004 Sep 22].

στ) Πίνακες και εικόνες

Οι πίνακες δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα σε χωριστή σελίδα και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Περιλαμβάνουν βραχύ τίτλο, καθώς και επεξήγηση όλων των συντμήσεων στο κάτω μέρος (π.χ., αρτηριακή πίεση και όχι ΑΠ). Να αποφεύγονται οι κάθετες γραμμές. Τα σχήματα, τα διαγράμματα, οι φωτογραφίες, οι χάρτες κι οποιοδήποτε άλλο απεικονιστικό υλικό χαρακτηρίζονται ως εικόνες. Θα πρέπει να είναι αρίστης ποιότητας, με μορφή φωτογραφιών ή και πρωτοτύπων. Στο πίσω μέρος των εικόνων θα πρέπει να σημειώνεται με μολύβι ο αριθμός της εικόνας και το όνομα του πρώτου συγγραφέα, καθώς και ένα βέλος το οποίο να δείχνει το πάνω μέρος της εικόνας. Οι πίνακες και οι εικόνες θα πρέπει να είναι σε διαστάσεις ίσες με το πλάτος του μονόστηλου (8,0 cm) ή με το πλάτος όλης της σελίδας (16,8

cm). Το μέγιστο μήκος τους μαζί με τις λεζάντες δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερο από 22 cm.

ΥΠΟΒΟΛΗ ΧΕΙΡΟΓΡΑΦΩΝ

Το Δελτίο Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών θα σκεφτεί την πιθανότητα δημοσίευσης κάθε εργασίας, με την προϋπόθεση ότι το υποβαλλόμενο υλικό ανταποκρίνεται στις προαναφερθείσες απαιτήσεις διασφάλισης ποιότητας και οδηγίες προς συγγραφείς, αφού υποβληθεί προς κρίση σε δύο εξωτερικούς κριτές, οι οποίοι επιλέγονται από τη Συντακτική Επιτροπή. Η ομάδα Σύνταξης διατηρεί το δικαίωμα παρέμβασης και βελτίωσης των εργασιών σε θέματα γραμματικής και μορφοποίησης.

Οι εργασίες που υποβάλλονται προς κρίση για δημοσίευση αποστέλλονται εις *τριπλούν* στη διεύθυνση: Δελτίο Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», 115 27 Αθήνα.

Annales

Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

The Annales Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis is the official journal of the First Pediatric Department of Medical School of Athens University. Its primary goal is to publish a number of original articles related to clinical and basic research being held by the First Pediatric Department of Medical School of Athens University or by other Pediatric Centers in order to provide constant information and training to pediatricians and to those interested in child's health. For this reason, the Annales Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis will accept and publish articles related to:

1) Editorial Comments. Short review or informative articles concerning scientific progress, news or commentaries on already published articles.

2) Original Research Findings. These articles should always include a short summary both in English and Greek, as well as the appropriate references.

3) Review Articles. Review articles include complete comprehensive contemporary articles, updated information or articles devoted to innovative new areas of development. They should be written by no more than two authors, the number of pages shouldn't exceed 15 - 20 and a short summary in both Greek and English should be included. References should be limited to a maximum of 70.

4) Puzzling Cases. Rare or undiagnosed cases or cases in which the final diagnosis was unexpected. A short summary should be included in both Greek and English and the appropriate references and should be signed by no more than 5 authors.

5) General topics concerning child and family health. The Editorial Committee also attaches great importance to subjects relating to continuing medical education, the implementation of guidelines and cost effectiveness in pediatrics.

6) Up to date issues. Short descriptions on new techniques. References should be included.

All submitted articles should be accompanied by a letter stating that: a) All authors agree with the aforementioned "instructions to authors", b) All authors agree to submit the article to The Annales Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis, c) The contribution of each author to the submitted study was equally significant, d) Neither the article nor part of the article has been or will be published elsewhere until the completion of its evaluation for the The Annales Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis, e) The authors disclose at the time of submission any financial arrangement they may have with a company whose product figures prominently in the manuscript or with a company making a competing product. There should

be no conflict of interest among the authors or between the authors and other institutions, f) Manuscripts describing human research must clearly indicate the accordance of all experimental procedures with the ethical standards of the responsible institutional committee for human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000 and a written informed consent of the participants should be provided by the authors, g) When reporting on animal research, the authors should also indicate that procedures followed the institutional and national guides for the care and use of laboratory animals.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

The Annales Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis accepts manuscripts prepared in accordance with the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors, as updated in November 2003 (<http://www.icmje.org>). The manuscript should be typed double - spaced throughout its entirety on single sided, 21x29 cm opaque white paper with 2,5 cm margins all around. Title page, abstract in both Greek and English, key words, text, references, tables and pictures, should each be included on a different page.

a) Title page

The title page should include the following information: the title of the manuscript (up to 14 words), the names of the authors (first name, middle initial and family name) with an indication of the author's hospital affiliations, the name and the address of the institution from which the work originated, the full postal address with post code, telephone, fax and e - mail address of the author responsible for editorial correspondence.

b) Abstracts

Each article should include an abstract of no more than 250 words, in both Greek and English. The abstract should consist of four paragraphs: Introduction, Methods, Results and Conclusions. The English abstract should include the article's title as well as the author's name in English and should be an exact translation of the Greek Abstract. Finally, a list of up to four key words or phrases, not appearing in the title, should be included to be used for indexing purposes.

c) The text

The text should be organized as follows: Introduction, Methods, Results and Discussion. The introduction should describe the purpose of the study and its relation to previous work in the field. Methods should be concise, but sufficiently detailed to permit repetitions by other researchers. Methods used for statistical analysis should be described. Results should present positive and relevant negative findings of the study,

Instructions to authors

supported when necessary by reference to tables and figures. The discussion should interpret the results of the study, with emphasis on their relation to the original hypothesis and to previous studies. Abbreviations are permitted but must be used consistently throughout the manuscript after they are initially defined, in both abstract and main text. References of laboratory analyses results should be expressed in the Systeme International (SI) units and in the metric (Conventional) system in parentheses. See conversion tables on the websites <http://www.icmje.org> and <http://www.icmje.org/icmje.pdf>.

d) Acknowledgements

Addressed to all having significantly contributed to the study.

e) References

Citations for the reference section of submitted works should be in numerical sequence according to the formats below. They should follow the standard form described in the Uniform Requirements for manuscripts -URM - Submitted to Biomedical Journals of the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org).

Examples of reference citations:

I. Journals

If the number of authors exceeds 6, only the first 6 are listed and "et al." is added. Journals' abbreviations should go according to the journal's indexing in Pubmed.

□ Regular journal publication:

Kawabata T, Ogino T, Awai M. Protective effects of glutathione against lipid peroxidation in chronically iron loaded mice. *Biochim Biophys Acta* 1988; 1004:89 - 94.

□ Supplement:

Llach F. Para - thyroidectomy in chronic renal failure: Indications, surgical approach and the use of calcitriol. *Kidney Int* 1990; 38(29 suppl):S62 - S68.

□ No author's name available:

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). *BMJ* 1981; 283:628.

• Definition of the type of the article:

Schreiner GF, Lange L. Ethanol modulation of macrophage influx in glomerulonephritis (abstract). *Am Soc Nephrol* 1991; 2:562. Spargo PM, Manners JM. DDAVP and open heart surgery (letter). *Anaesthesia* 1989; 44:363 - 364.

II. Books

□ Book chapter:

Schuster V. Renal clearance. In: Seldin DW, Giebich G, editors. *The kidney: physiology and pathophysiology*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992. p. 943 - 978.

□ Monograph:

Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. *Syndromes of the head and neck*. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1990.

□ Proceedings record:

Bauer AW. The two definitions of bacterial resistance. In: Smith AJ, Rogers CA, editors. *Proceedings of the Third International Congress of Chemotherapy*; 1962 May; New York: International Society of Chemotherapy; 1963. p. 484 - 500.

□ Dissertation:

Vourssef NM. School adjustment o children with congenital heart disease (dissertation). Pittsburg (PA) Univ of Pittsburg, 1998.

III. Digital or electronic sources

□ Internet obtained material:

Royal College of General Practitioners. The primary health care team. RCGP website 2003 [cited 2004 Sep 22]; Available from: URL: http://www.rcgp.org.uk/information/publications/information/PDFInfo/21_OCT_03.pdf

□ Article in digital form:

Drasin, Todd, Dutson, Erik and Garcia, Carlos. Use of a robotic system as a surgical first assistant in advanced laparoscopic surgery. *Journal of the American College of Surgeons*, 199(3) [online]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T91-4D4JGYH-3/2/325a8fdeacbe909ee940a8f4c429104b> [accessed 2004 Sep 22].

f) Tables and figures

Tables should be typed double - spaced, each on a separate page, numbered with Arabic numerals in the order appearing in the manuscript. They should include a short title as well as an explanation of the abbreviations used. The number and top side of each figure must be indicated on the reverse side. All figures (whether photographs or graphs) should be clear, high contrast, glossy prints of the size they are to appear in the journal: 8,0 cm for a single column or 16,8 cm for a double column. Maximum height, including the titles, shouldn't exceed 22 cm.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Annales Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis will consider the publication of any manuscript provided that the material submitted fulfills the aforementioned quality requirements and instructions of the journal, following the regular review process by two suitable outside referees selected by the Editorial Board. The Editors reserve the right to improved manuscripts on grammar and style. An original and two copies of the manuscript (including photographs and graphs) should be sent to: The *Annales Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis* 1st Pediatric Department of Medical School of Athens University Children Hospital "Agia Sofia" 115 27, Athens, Greece.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Ηερμηνεία της νόσου: Μέρος II

Γεώργιος Παπαδάκης, Ειρήνη Παπαδάκη

1

ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Φαινυλκετονουρία (PKU): Μια σύγχρονη προσέγγιση στη θεραπεία της νόσου

Τριανταφυλλιά Σδόγγου, Κλεοπάτρα Σούλπη, Ευρυδίκη Δρογκάρη

14

Νεότερα δεδομένα στο ρόλο της αδιπονεκτίνης, λεπτίνης και γκρελίνης στην αιτιολογία και παθογένεση της παιδικής παχυσαρκίας

Μαργαρίτα Θεοδωρακίδου, Κυριακή Χατζηαγαπίου, Όλτι Αλεξάνδρα Νικόλα,

Γεώργιος Λάντις και Γεώργιος Ι. Λάμπρου

26

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Νόσος εναπόθεσης ουδετέρων λιπών

Ι.Θανοπούλου, Α. Αλεξόπουλος, Λ. Νάση, Ε. Δρογκάρη, Τ.Τσιβτανίδου-Κάκουρου

44

CONTENTS

HISTORIC REVIEW

The interpretation of disease Part II

George Papadakis, Irene Papadakis

1

REVIEWS

Phenylketonuria (PKU): A modern aspect of treatment

Triantafyllia Sdogou, Kleopatra Schulpi, Euridiki Drogari

14

Recent advances on the role of adiponectin, leptin and ghrelin in childhood obesity

Margarita Theodorakidou, Kyriaki Hatzigapiou, Olti Alexandra Nikola, George Landis and George I. Lambrou

26

CASE REPORT

A rare case of ichthyosis with systemic manifestations: Neutral lipid storage disease with ichthyosis

I.Thanopoulou, A. Alexopoulos, L. Nasi, E. Drogari, T. Kakourou

44

Η ερμηνεία της νόσου: Μέρος II

(Από τη θεοκρατία στη φιλοσοφία και τα ιπποκρατικά κείμενα)*

Γεώργιος Παπαδάκης, Ειρήνη Παπαδάκη**

Ιατροί

* Το άρθρο ιστορικής ανασκόπησης δημοσιεύεται σε δύο τεύχη. Το παρόν τεύχος περιλαμβάνει την ιπποκρατική Ιατρική και το προηγούμενο τη θεοκρατική και φιλοσοφική Ιατρική.

** Το βιογραφικό σημείωμα των συγγραφέων δημοσιεύεται στο τέλος της ανασκόπησης.

Ιπποκρατική (επιστημονική) Ιατρική

Όταν έρχεται η ώρα της αρρώστιας, ο άρρωστος δεν προσβλέπει σε απόψεις, θεωρίες και ιδέες, αλλά στην πρακτική ικανότητα και δυνατότητα του γιατρού να διαγνώσει τη νόσο του και να μεθοδεύσει τη θεραπεία της: να προσαρμόσει και εφαρμόσει στην περίπτωση του τα πορίσματα και επιτεύγματα της ιατρικής επιστήμης και τέχνης. Ως επιστήμη (γνώση), η Ιατρική διαχειρίζεται το μέρος του «επιστητού» που της αναλογεί, αναφερόμενη, με συγκεκριμένο σύστημα προτάσεων (αρχών, κανόνων), σε συγκεκριμένη περιοχή της πραγματικότητας: τη νόσο. Η μετάβαση από τις γενικές αρχές της επιστήμης στις εκάστοτε ειδικές προτάσεις της γίνεται με τον επιστημονικό ή αποδεικτικό συλλογισμό: «*Έστι δη συλλογισμός λόγος (πρόταση) εν ω τεθέντων τινών έτερόν τι των κειμένων εξ ανάγκης συμβαίνει διά των κειμένων*» (Αριστ., *Τοπικών Α, 100α 25-27*), δηλαδή: με το συνδυασμό κάποιων δεδομένων (τεθέντων) προκύπτει (συμβαίνει) υποχρεωτικώς (εξ ανάγκης) κάποιο διαφορετικό από τα ισχύοντα (έτερόν τι των κειμένων) συμπέρασμα¹.

Η προσθήκη του διαφορετικού στα κρατούντα συντη-

ρεί τη διαχρονική εξέλιξη της επιστήμης. Το επιστημονικώς «έτερον» διαφέρει από τη γνώση που προσκτάται μέσω των αισθήσεων ή της πίστεως κατά το ότι οφείλει να είναι προϊόν αποδείξεως, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι είναι πάντοτε ορθό· είναι, συνεπώς, δεκτικό αναθεώρησης, εφόσον τα δεδομένα που έχουν χρησιμοποιηθεί για την εξαγωγή του μεταβληθούν. Ως τέχνη, η Ιατρική περιλαμβάνει τα μέσα και τις μεθόδους με τις οποίες τα πορίσματα της επιστήμης, τα σχετικά με την πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία της νόσου, μεταφέρονται στον άρρωστο και τα μέλη της κοινότητας· αναφέρεται, δηλαδή, στη μετατροπή θεωρητικών γνώσεων σε πράξη. Εργαλείο επιστήμης και τέχνης² είναι η εμπειρία, και προϋπόθεση της εμπειρίας η μνήμη: «*Γίνεται δ' εκ της μνήμης εμπειρία τοις ανθρώποις· αι γαρ πολλαί μνήμαι του αυτού πράγματος μιας εμπειρίας δύναμιν αποτελούσιν... αποβαίνει (δημιουργείται) δ' επιστήμη και τέχνη διά της εμπειρίας τοις ανθρώποις*» (Αριστ., *Μετά τα φυσικά Α, 980b, 981a*).

Ως σύνολο (θεωρητικό και πρακτικό), η Ιατρική εξετάζει και την προέλευση (ερμηνεία) της αρρώστιας («*φύσιν*») και τις ενέργειες του γιατρού που είναι (ή δεν είναι) σύμφωνες με τις επιταγές της: «*...και την φύσιν έσκεπται και την αιτίαν ων πράττει, και λόγον έχει τούτων εκάστου δούναι η ιατρική*» (Πλάτ. *Γοργίας, 501*)· τελικός στόχος,

2. Ο Αριστοτέλης θεωρεί κάθε επιστήμη ή τέχνη δύναμη της οποίας η αρχή (αφετηρία) μπορεί να μεταβάλλεται. «*διό πάσαι αι τέχναι και αι ποιητικά επιστήμαι δυνάμεις εισιν*» (Μετά τα φυσικά, Θ, 1046b).

1. Στην περίοδο της Αναγεννήσεως, οι Andreas Vesalius, Nikolaus Kopernicus και Galileo Galilei καθόρισαν τη σειρά των ενεργειών που απαιτούνται ώστε μια νέα πρόταση να γίνει δεκτή ως επιστημονική: αμφισβήτηση>αναζήτηση-έρευνα>θεωρητική ερμηνεία-απόδειξη>πείραμα>επανάληψη>αποδοχή. Κατά σύγχρονη άποψη, επιστήμη είναι η δοκιμασία μιας ιδέας ή θεωρίας με κριτήριο την πραγματικότητα (Time, The ugly truth, Nov. 2016).

η απαλλαγή του ανθρώπου από τη νόσο, η οποία παρεμβάλλεται στη φυσική κατάσταση της υγείας: «...διά ταύτα και η τέχνη ἐστίν η ιατρική ὅτι τὸ σῶμα ἐστὶν πονηρόν (βασανίζεται) και οὐκ ἐξαρκεῖ αὐτῷ (και δεν αντέχει) τοιοῦτον εἶναι. τούτω οὖν ὅπως ἐκπορίζῃ τα συμφέροντα, ἐπὶ τούτω παρεσκευάσθη ἡ τέχνη» (Πλάτ., Πολιτεία, 341e). Κορυφαίος, επομένως, στόχος της «τέχνης» δεν είναι η αποκάλυψη του αιτίου και -πολύ περισσότερο- η ερμηνεία της νόσου, αλλά η θεραπεία του ασθενούς: η απαλλαγή του από τη θλίψη και τους πόνους που προκαλεί η αρρώστια: «Οἱ δὲ νοσέοντες ἀπαλλάσσονται τῶν μεγίστων κακῶν διὰ τὴν τέχνην, νούσων, πόνων, λύπης θανάτου ἅσι γὰρ τούτοισιν ἀντικρυς ἰητρικὴ εὐρίσκειται ἀκεστορίς»³ (Περὶ φύσων, 1, 7-10).

Ο άνθρωπος που κατέστησε την Ιατρική πολυσυλλεκτική, πλην αυτοτελή, επιστήμη και τέχνη είναι ο Ιπποκράτης (460-377 π.Χ.). Ο Ιπποκράτης και οι γιατροί που ασπάστηκαν, έκτοτε, τις απόψεις του (Ιπποκρατιστές) όχι μόνο διαμόρφωσαν τις δικές τους αντιλήψεις για την ερμηνεία και θεραπεία των νόσων, αλλά και απέσπασαν την Ιατρική από τον εναγκαλισμό της θεοκρατίας (δηλαδή της μοιρολατρίας) και της φιλοσοφίας (δηλαδή της απραξίας). Χωρίς να απορρίπτουν εντελώς τη συνοδοιπορία τους στη διαχείριση της αρρώστιας, την περιόρισαν στις πραγματικές και ωφέλιμες για τον άρρωστο διαστάσεις της⁴. Ενώ όμως είχαν το θάρρος να διακηρύξουν ότι η αρρώστια δεν είναι αποτέλεσμα της οργής των θεῶν [Μηκέτι τὸ θεῖον αἴτιον εἶναι ἀλλὰ τὴν ἀνθρώπινον]. Και αλλού: «Οὐκ ἐστὶν ἄρα ὁ Θεός αἴτιος οὐδενός οὐδέ οἱ καθαρμοὶ (ἰλαστήριες θυσιές) ὠφελέουσιν», (Περὶ Ἀρχαίης ἰητρικῆς, L, 6, 358)] ως ἄνθρωποι ευφυεῖς, διέκρι-

3. Ακεστορίς: θηλ. του ἀκέστωρ, -ορος = ο θεραπεύων.

4. Για τη σχέση του ανθρώπου με τη θρησκεία του, ο Χ. Γιανναράς γράφει: «Εἶναι ἡ θρησκεία ἓνα προσιτό στον καθένα παραισθησιογόνον ἐγωτικὴν παντοδυναμίας» («Καθημερινή» 26/4/2015). Στην περίπτωση της νόσου -και μάλιστα της σοβαρῆς-, ὅπου ἀπειλούμενο δεν εἶναι ἡ «παντοδυναμία» ἀλλὰ ἡ ἴδια ἡ ὑπαρξή, ἡ συμβολὴ της πίστεως, με τα ἐνδεχόμενα νευροβιολογικὰ παρεπόμενα, δεν πρέπει να θεωρεῖται ἀμελητέα. Εἰδικῶς, στην ερμηνεία της, ἡ σύνδεση ἀμαρτίας-νόσου εἶναι μεν περισσότερο «θεολογική», ἐνῶτε ὅμως και οὐσιαστική, ὅταν ὡς «ἀμαρτία» θεωρηθεῖ ἡ παράβαση θρησκευτικῶν κανόνων με ἰατρικὴ συνιστώσα (νηστεία, ἐγκράτεια, ψυχικὴ νημεμία).

ναν ἐγκαίρως τὸ μάταιο της συγκρούσεως με τὸ ἱερατεῖο που ἦταν καλὰ οχυρωμένο πίσω ἀπὸ τὴν σύμφυτη καταφυγὴ τοῦ ἀδύναμου ἀνθρώπου στο παντοδύναμο θεῖο. Εξάλλου, ὁ ἴδιος ὁ Ἰπποκράτης δεν ἦταν μόνο ἀπόγονος ἀριστοκρατικῆς ἰατρικῆς οἰκογένειας, ἀλλὰ και Ἀσκληπιάδης που εἶχε ἐπισκεφθεῖ μάλιστα τοὺς Δελφοὺς (περὶ τὸ 420) και εἶχε τύχει θερμῆς υποδοχῆς και ἀπονομῆς προνομίων ἀπὸ τοὺς ἱερεῖς.

Παρά τις διαφορῆς ἀνάμεσα στη θεοκρατικὴ και τὴν ὀρθολογικὴ (ἐπιστημονικὴ) ἀντίληψη ὡς πρὸς τὴν ἀνωθεν προέλευση της νόσου [«ἡ περὶ θεῶν εἰδησις (ἀντίληψη) ἐν νόῳ αὐτῇ ἐμπλέκεται» (Περὶ εὐσχημοσύνης, 6, 1-2)], ἡ σωφροσύνη ἀπαιτοῦσε περισσότερο «διπλωματικὴ» διαχείριση της καταστάσεως. Οἱ γιατροί, ἄλλωστε, εἶχαν κάθε λόγο να στέκονται με σεβασμὸ μπροστὰ στους θεοὺς και τοὺς ἐκπροσώπους τοὺς, ἀφοῦ πολὺ συχνὰ και ἡ δικὴ τους θεραπευτικὴ παρέμβαση ἐλάχιστα ἀπέδιδε. Επειδὴ λοιπὸν και ἡ σύγκρουση με τὸ ἱερατεῖο ἔπρεπε να ἀποφεύγεται, ἀλλὰ και τὸ κύρος τῶν γιατρῶν να περιφρουρεῖται, ὅπου ἡ διάσταση ἦταν ἀγεφύρωτη, οἱ διαφορετικὲς ἀπόψεις ὀφείλαν να διατυπώνονται με προσοχὴ και ἡ ἐξαγωγή συμπερασμάτων να ἐπαφίεται στον ἀποδέκτη τοὺς. Στην περίπτωση, π.χ., της ἐπιληψίας, οἱ γιατροὶ ἀποδέχονται μεν τὸ χαρακτηρισμὸ της ὡς «ιερῆς νούσου», ἀρρώστιας δηλαδή με θεῖα προέλευση, ἀλλὰ, ταυτοχρόνως, διατυπώνουν τεχνηέντως τὴν ἀντίρρησή τοὺς: ἡ νόσος δεν εἶναι ἱερὴ, ἀλλὰ ἀποκαλεῖται ἱερὴ, δεν εἶναι ἱερότερη ἀπὸ τις ἄλλες (ἄρα ὅλες οἱ ἀρρώστιες ἔχουν και κάποια ὑπερφυσικὴ συνιστώσα) και εἶναι οἱ ἄνθρωποι αὐτοὶ που τὴν ἐξέλαβαν ὡς κάτι τὸ θεῖο ἐπειδὴ ἡ ἐκφανσὴ της διαφέρει κατὰ πολὺ του συνήθους: «Περὶ μεν της ἱερῆς νούσου καλεομένης ὡδ' ἔχει (ἔτσι ἔχει τὸ ζήτημα)· οὐδέν τι μοι δοκεῖ τῶν ἄλλων θειοτέρη εἶναι νούσων οὐδέ ἱερωτέρη, ἀλλὰ φύσιν (αἴτιο) μεν ἔχει ἡν και λοιπὰ νοσήματα (ὅπως και οἱ ἄλλες ἀρρώστιες), ὅθεν γίνεται (ἀπὸ τὸ ὁποῖον προέρχεται). Φύσιν δὲ αὐτὴ και πρόφασιν οἱ ἄνθρωποι ἐνόμισαν θεῖον τὴ πρῆγμα εἶναι ὑπὸ ἀπειρίας και θαυμασιότητος (ἐκπλήξεως), ὅτι δὲ οὐδέν εἰσικεν ἐτέρησιν νούσοισιν» (Περὶ ἱερῆς νούσου, 1, 1-7). Ἡ ἀντίθεση μετὰξὺ Ἰπποκρατιστῶν και μάντεων καταφαίνεται στο παράδειγμα της υστερίας. Ἡ νόσος, κατὰ τοὺς μάντεις, ὀφείλεται στη θεὰ Ἀρτέμιδα, στην ὁποία μάλιστα ἡ πάσχουσα ὀφείλει, μετὰ τὴν πάροδο της κρίσεως, να ἀφιερῶσει τα καλύτερα τῶν ἐνδυμάτων της. Ἀπὸ τοὺς γιατροῦς ἡ ἀρρώστια ἐρμηνεύεται διαφορετι-

κά. Η υστερία είναι το αποτέλεσμα εκτροπής του αίματος από τη μήτρα προς το διάφραγμα και την καρδιά. Όταν τα όργανα αυτά πλημμυρίσουν από αίμα, η καρδιά ατονεί (λιποθυμία) και ακολουθεί το μούδιασμα των ποδιών (αδυναμία κινήσεως) και το παραλήρημα. Συνιστώνται, μάλιστα, ως θεραπευτικά αντίδοτα, αντί των δώρων προς την Αρτέμιδα, ο γάμος και η τεκνοποιία: *«Φρονησάσης δε της ανθρώπου, τη Αρτέμιδι αι γυναίκες άλλα τε πολλά, αλλά δη και τα πουλυτελέστατα των ιματίων καθιερούσι των γυναικείων, κελυόντων των μάντεων, εξαπατεώμεναι... Κελεύω δ'έγωγε τας παρθένους, οκόταν το τοιούτον πάσχωσιν, ως τάχιστα ζυνοικήσαι ανδράσιν· ην γαρ κνήσασιν, υγιές γίνονται»* (Περί παρθενίων, 42-49).

Τα πράγματα περιπλέκονται από τη στιγμή που οι αρρώστιες έχουν μεν θεϊκή προέλευση, αλλά οι θεοί, για να χρησιμοποιήσουν την αρρώστια ως τρόπο συνετισμού όσων παραβαίνουν τις εντολές τους, μετέρχονται κάποια μέσα (κεραυνούς, βέλη, επιδημίες, δαιμόνια κ.ά.). Οι ιερείς και οι μάντεις παραβλέπουν το «μέσον» και ερμηνεύουν τη νόσο με βάση τη θεία ή διαβολική βούληση. Οι γιατροί, αντιθέτως, εστιάζουν την προσοχή τους στο «μέσον» και τους φυσικούς νόμους στους οποίους αυτό υπακούει. Το μίασμα⁵, π.χ., που προκαλεί την επιδημία⁶, για το ιερατείο προέρχεται από θρησκευτικό σφάλμα-κηλίδωση και -για να καταπαύσει ο λοιμός- πρέπει να απομακρυνθεί από τη χώρα με προσευχές, θυσίες και τάματα. Κατά τους γιατρούς, είναι μεν το μίσμα υπεύθυνο για το λοιμό, αλλά αυτό περιέχεται σε αναθυμιάσεις από τη γη, τα τέλματα ή τα πτώματα. Ακόμη και σήμερα η απέχθεια προς κάθε οργανική ουσία εν σήψει δεν προέρχεται μόνο από την κακοσμία και την αηδιαστική γεύση της, αλλά και από τον ενδόμυχο φόβο προκλήσεως νόσου.

5. Μιάσματα (ρ. μιαίνω = μολύνω, λερώνω): μυστηριώδεις νοσογόνοι παράγοντες από αιωρούμενα, αόρατα στοιχεία οργανικών ουσιών εν αποσυνθέσει. Μεταφερόμενα με τον άνεμο ακόμη και σε μακρινές αποστάσεις και εισπνεόμενα, προκαλούσαν τα λεγόμενα «μιασματικά νοσήματα».

6. Τον όρο επιδημία (και επιδημής, επί τον «δήμον», δηλ. την εδαφική περιοχή με τον πληθυσμό της) χρησιμοποίησε πρώτος ο Ιπποκράτης για να διακρίνει τα σποραδικά, ενδημικά ή πρωτοεμφανιζόμενα, ανά τον πληθυσμό, κρούσματα μιας αρρώστιας από τον αποτόμως αυξανόμενο επιπολασμό της ίδιας αρρώστιας στον ίδιο πληθυσμό και σε ορισμένο χρόνο.

Παραλλαγή της θεοκρατικής απόψεως αποτελεί η απόδοση της αρρώστιας στην «τύχη». Η εξήγηση αυτή είναι μεν λογικοφανής, κατά τους γιατρούς όμως δεν είναι λογική. Στο «Περί τέχνης» διατυπώνεται η άποψη ότι ο γιατρός οφείλει να αναζητά την «νομοτέλειαν», δηλαδή τους νόμους που διέπουν την εγκατάσταση και εξέλιξη της νόσου, αποδεχόμενος, εν ανάγκη, την αδυναμία ερμηνείας της. Στην Ιατρική ίσχυε και θα ισχύει πάντοτε το «ον» και το «δοκούν» του Αριστοτέλους που αναφέρεται στην ποικίλωση απόστασης ανάμεσα στην πραγματικότητα και τη γνώμη αυτού που αποπειράται την προσέγγιση και ερμηνεία της. Είναι λοιπόν παράλογο να αρνείται κανείς τη φυσική πραγματικότητα της αρρώστιας επειδή αδυνατεί να την ερμηνεύσει: *«Και γάρ άλογον των εόντων τι ηγείσθαι μη εόν»* (Περί τέχνης, 2,2). Άλλωστε, ό,τι δεν μπορούμε να ερμηνεύσουμε είναι ανερμήνευτο μόνο με τα επιστημονικά και τεχνολογικά δεδομένα που παρακολουθούν κάθε εποχή.

Ο απογαλακτισμός της Ιατρικής από τη Φιλοσοφία ήταν ευκολότερος. Ο Ιπποκράτης, ως μαθητής και φίλος του Δημοκρίτου και του σοφιστή Γοργία, είχε ο ίδιος φιλοσοφική και ρητορική παιδεία, ανεγνώριζε τη συμβολή των προσωκρατικών στην Ιατρική, αλλά και τη συμμετοχή της Ιατρικής στην παιδεία των φιλοσόφων. Ο Δημόκριτος, σε επιστολή του προς τον Ιπποκράτη σχετική με την ανθρώπινη φύση, αναφέρεται στη Φιλοσοφία ως αδελφή και σύνοικο της Ιατρικής. Διανέμει, μάλιστα, τους ρόλους: η Φιλοσοφία απαλλάσσει από τα ψυχικά βάσανα, η Ιατρική από τις σωματικές αρρώστιες: *«Ιστορίην σοφίης γαρ δοκέω ιητρικής αδελφίην και ζύνοικον· σοφίη μεν γαρ ψυχίην αναρύεται παθέων, ιητρική δε νόσους σωμάτων αφαιρέται»*. Ο Λατίνος εγκυκλοπαιδιστής-γιατρός Κέλσος (Aulus Cornelius Celsus – 1ος αι. μ.Χ.) αναφέρει στην Εγκυκλοπαιδεία του «De Medicina» (που θεωρείται ως το σπουδαιότερο ρωμαϊκό ιατρικό έργο τής μετά τον Ιπποκράτη εποχής) ότι η Ιατρική οφείλει την αυτονομισή της από τη Φιλοσοφία στον Ιπποκράτη. Η διαφορά, άλλωστε, δεν ήταν μεγάλη, αφού ο γιατρός, για να είναι «ισόθεος», έπρεπε να είναι και «φιλόσοφος»: *«Ιητρός γαρ φιλόσοφος ισόθεος· ου πολλή γαρ διαφορή επί τα έτερα...»* (Περί ευσημοσύνης, 5, 3-5).

Ο Πλάτων, που συνυπήρξε με τον Ιπποκράτη επί 51 έτη, αναφέρεται στα έργα του «Πρωταγόρας» και «Φαίδρος» στον διάσημο γιατρό και αμφισβητείται ποιος από τους δύο επηρέασε περισσότερο τον άλλο.

Κατά τον Γαληνό, οι ιατρικές απόψεις που εκφράζονται στον «Τίμαιο» έχουν έντονη τη σφραγίδα της υποκρατικής διδασκαλίας. Τη σχέση επιστημονικής και φιλοσοφικής Ιατρικής ενίσχυε και το γεγονός ότι το υποκρατικό τετραδικό σύστημα για την ερμηνεία των νόσων ήταν, στην ουσία, παραλλαγή των προσωκρατικών φιλοσοφικών συστημάτων για την ερμηνεία του κόσμου: «*Κόσμος εκ τεσσάρων στοιχείων συνέστηκεν, πυρός, αέρος, γης και ύδατος· συνέστηκε δε ο κόσμος ο μικρός εκ τεσσάρων χυμών. Όπερ εν κόσμω στοιχείον, τούτο εν ζώοις χυμός*» (Περί χυμών, Κ, 19, 485). Τα στοιχεία και οι χυμοί που συγκροτούν το σύμπαν και τον άνθρωπο χαρακτηρίζονται από τέσσερις, επίσης, ιδιότητες (*δυνάμεις*): του ψυχρού, του θερμού, του ξηρού και του υγρού. Τα στοιχεία, οι χυμοί και οι δυνάμεις συντηρούνται από την ίδια αναγκαιότητα, έχουν κοινή προέλευση [...*από γαρ της αυτέης ανάγκης πάντα ξυνέστηκε... (Περί φύσιος ανθρώπου, 7, 46)*] και μόνο σε αλληλουχία (αιτιώδη σχέση) μπορούν να υπάρξουν και στο σύμπαν και στον άνθρωπο. Η μεγάλη σημασία της υποκρατικής θεωρίας των χυμών έγκειται, ακριβώς, στην απορρέουσα εξ αυτής «*ζυμπάθειαν*», δηλαδή ενιαία ροή και αρμονική σύνδεση των λειτουργιών του ανθρωπίνου σώματος (κατ' αναλογία της λειτουργικής αρμονίας του κόσμου), που είναι σαφής προάγγελος πολύ μεταγενεστέρων αντιλήψεων για την ολιστική (holistic) λειτουργία του: «*Ξύρροια μία, ζύμπνοια μία, ζυμπάθεια πάντα*» (Περί τροφής, 23, 9, 106).

Οι αρχαίοι δεν μπορούσαν, ασφαλώς, να φανταστούν την πολυπλοκότητα των νόσων, όπως τη γνωρίζουμε σήμερα⁷ είχαν, ως εκ τούτου, ανάγκη από μια, απλή στη σύλληψη και ευρεία στην εφαρμογή, πρόταση για την ερμηνεία τους. Την ανάγκη αυτή εκάλυψαν οι υποκρατικές προτάσεις που ήταν ανάλογες με τις ιδέες του Αλκμαίωνος και του Πλάτωνος, περί «ισονομίας», δηλαδή ισορρόπου κατανομής και δράσεως «των εν τω σώματι αντιθέτων...». Σύμφωνα με αυτές, η «ισονομία» οδηγεί στην υγεία (που στοιχίζεται με την ευτυχία και την ομορφιά), ενώ η «μοναρχία», δηλαδή η επικράτηση ενός των «αντιθέτων», στην αρρώστια (που στοιχίζεται με τη δυστυχία και την ασχήμια): «*Έστι δε το μεν υγείαν ποιείν τα εν τω σώματι κατά φύσιν καθιστάται κρατείν τε και κρατείσθαι υπ' αλλήλων (ισονομία), το δε νόσον παρά φύσιν άρχειν τε και άρχεσθαι άλλο απ' άλλου (μοναρχία)... Αρετή μεν άρα, ως έοικεν, υγείά τε τις αν είη και κάλλος*

και ευεξία ψυχής, κακία δε νόσος τε και αίσχος και ασθένεια» (Πολιτεία, Δ, 444, d).

Η περιώνυμη θεωρία των χυμών, που παρατίθεται στο «Περί φύσιος ανθρώπου» (με πραγματικό συγγραφέα, πιθανότατα, τον Πόλυβο, γαμβρό του Ιπποκράτη), θεωρείται από τον Γαληνό (2ος αι. μ.Χ.). θεμέλιος λίθος της υποκρατικής διδασκαλίας. Διαμόρφωσε τη δυτική Ιατρική έως τον 18ο μ.Χ. αιώνα και, παρά τις κάποιες αμφισβητήσεις (όπως από τον Ασκληπιάδη τον Προυσαέα -1ος αι. π.Χ.-, που θεωρούσε ότι η υγεία συμπίπτει με την ανεμπόδιστη ροή ατόμων και μορίων που συγκροτούν το σώμα, ενώ η νόσος με την καθυστέρηση ή διακοπή της), επεβλήθη στο ιατρικό στερέωμα για περισσότερα από 2.300 χρόνια. Τις ρίζες της είχε όχι μόνο στο φιλοσοφικό παρελθόν, που αναφέραμε ήδη, αλλά και σε απλές παρατηρήσεις. Στην αρχαία ανατομική τα κύρια μέρη του σώματος ήταν τρία: ο σκελετός, τα όργανα (*σχήματα*)⁷ και τα υγρά (*χυμοί*)⁸. Τα όργανα είναι οι υποδοχείς των χυμών. Στην κατάσταση της υγείας, από το σώμα ρέουν διάφορα λεπτόρρευστα ή παχύρρευστα υγρά (από τα μάτια, τη μύτη, το στόμα, την ουρήθρα, το έντερο). Επί νόσου, εκκρίματα μπορούν να προέλθουν από το αναπνευστικό σύστημα (πτύελα), το πεπτικό (διάρροια), το δέρμα (πύον), το τραύμα (αίμα). Οι χυμοί έχουν, φυσικά, την τάση να ρέουν προς τα κάτω, από υψηλότερα προς χαμηλότερα μέρη του σώματος, κατά τον τρόπο που το νερό της πηγής ρέει από υψηλότερα προς χαμηλότερα εδαφικά στρώματα. Ακόμη και σήμερα το συνάχι (συν+άγχω = πνίγω, εμποδίζω την αναπνοή) ονομάζεται στη λογιότερη γλώσσα «καταρροή»⁹. Το υψηλότερα κείμενο όργανο είναι ο εγκέφαλος και από αυτόν οι χυμοί πορεύονται προς τα άλλα όργανα· ο ίδιος μπορεί και να έλκει χυμούς ώστε να δημιουργείται κυκλοφορία. Άλλα όργανα που έλκουν χυμούς είναι η ουροδόχος κύστις, η μήτρα, ο σπλην και οι πνεύμονες. Το υποκρατικό, λοι-

7. «*Δειν δε μοι δοκείει και ταύτ' ειδέναι (πρέπει, δε, νομίζω, να γνωρίζουμε και αυτά...), όσα τω ανθρώπω παθήματα από δυνάμιων έρχεται και όσα από σχημάτων. Λέγω δε τι τούτο; Δύναμιν μεν είναι των χυμών ακρότητάς τε και ισχύς· σχήματα δε λέγω όσα ένεστιν εν τω ανθρώπω*» (Περί αρχαίης ιητρικής, 22,1-5).

8. «*Όθεν και της ονομασίας· έτυχον όντες χυμοί παρά το χείσθαι (χείω=χέω, χύνω) άμα λεγόμενοι*» (Περί χυμών, Κ486- 494).

9. Η αρχαία ονομασία «*κόρυζα*» διατηρείται σήμερα για τα πουλερικά και τα βοοειδή.

πόν, τετραδικό σύστημα¹⁰ της χυμοπαθολογίας (humoral pathology) που απετέλεσε τη βάση της ερμηνείας των νόσων είναι το ακόλουθο:

Οι χυμοί είναι 4 : αίμα, φλέγμα¹¹, μέλαινα χολή, κίτρινη χολή.

Οι ιδιότητες των χυμών (δυνάμεις) είναι 4: ξηρό, υγρό, θερμό, ψυχρό.

Οι εποχές του έτους είναι 4: χειμών, έαρ (ηρ), θέρος, φθινόπωρον.

Η αντιστοιχία μεταξύ χυμών, ιδιοτήτων και εποχών είναι:

φλέγμα > ψυχρό > υγρό > χειμώνας,

αίμα > θερμό > υγρό > άνοιξη,

κίτρινη χολή > θερμό > ξηρό > καλοκαίρι

μέλαινα χολή > ψυχρό > ξηρό > φθινόπωρο.

Το αίμα έχει προέλευση την καρδιά, το φλέγμα τον εγκέφαλο, η κίτρινη χολή το ήπαρ, και η μέλαινα χολή τον σπλήνα και τον στόμαχον. Σημαντικότεροι από τους χυμούς είναι το φλέγμα και η χολή, ενώ τα σοβαρότερα νοσήματα προκαλούνται από την ανάμειξη των δύο ειδών της χολής: «*Νουσήματα τοῖσιν ἀνθρώποισι γίνεται ἅπαντα ὑπὸ χολῆς καὶ φλέγματος ἢ δε χολῆ καὶ το φλέγμα τας νούσους παρέχει, ὅταν ἐν τῷ σώματι ἢ υπερξηραίνηται, ἢ υπερυγραίνηται, ἢ υπερθερμαίνηται, ἢ υπερψύχῃται*» (Περὶ παθῶν, 1, 8-11). Το φλέγμα, από μόνο του, είναι υπεύθυνο για πλήθος νόσων: «*Λέπρη καὶ κνησμός καὶ ψώρα καὶ λειχήνες καὶ ἀλφός καὶ ἀλώπεκες ὑπὸ φλέγματος γίνονται*» (ό.π. 35, 1-2).

Η υγεία και η αρρώστια προκύπτουν από τη διαφορετική κάθε φορά μείξη (κρήσιν, κράσιν) των χυμών που κυκλοφορούν στο ανθρώπινο σώμα και -όπως οι χυμοί

10. «Τετραδικό σύστημα»: σύστημα αριθμών που συγκροτείται από τέσσερις διαφορετικού είδους μονάδες. Έχει εφαρμογή σε ανώτερες μαθηματικές θεωρίες και οι τέσσερις στοιχειώδεις μαθηματικές πράξεις εκτελούνται πάντοτε σε αυτό. Στο τετραδικό ιατρικό σύστημα του Ιπποκράτους, οι διαφορετικές μονάδες αντιπροσωπεύονται από τους τέσσερις διαφορετικούς χυμούς.

11. Η λέξη «φλέγμα» ετυμολογικώς προέρχεται από το ρ. φλέγω (από το οποίο και η λ. «φλεγμονή») και, επομένως, θα έπρεπε να σημαίνει κάτι το θερμό. Το γεγονός ότι ο ίδιος όρος μπορεί να σημαίνει αντίθετα πράγματα σχολιάζει ο Γαληνός στο Λεξικό του (Των Ιπποκράτους γλωσσῶν ἐξηγησις): «*Φλέγμα, οὐ μόνον τον χυμόν τούτον τον λευκόν και ψυχρόν, ἀλλά και την φλόγωσιν δηλοῖ*».

των φυτών- διαποτίζουν τα όργανά του. Όταν αυτοί βρίσκονται στη σωστή θέση, ποσότητα και μείξη (εγκρασία), επικρατεί υγεία. Όταν κάποιος ή κάποιος από τους χυμούς βρίσκεται σε μεγαλύτερη ή μικρότερη ποσότητα ή η θέση τους στο σώμα δεν είναι η πρέπει ή η μείξη τους με τους άλλους είναι ατελής (δυσκρασία), προκύπτει νόσος¹². Αν κάποιος χυμός χωριστεί από τους άλλους και μείνει μόνος, όχι μόνο ο χώρος από τον οποίο έφυγε (εξέστη), αλλά και ο χώρος στον οποίο ήθελε «επιχυθῆ» γίνεται επίνοςος και αρρωσταίνει. Εκτός από τη μετάσταση, επώδυνη είναι και η απώλεια χυμών είτε ως «εκροή» (εκτός σώματος) είτε ως εσωτερική «κένωσις»:

«*Τὸ δὲ σῶμα τοῦ ἀνθρώπου ἔχει ἐν ἑωυτῷ αἷμα καὶ φλέγμα καὶ χολῆν ξανθὴν τε καὶ μέλαιναν, καὶ ταῦτ' ἐστὶν αὐτέφῃ ἢ φύσιν τοῦ σώματος, καὶ διὰ ταῦτα ἀλγέει καὶ ὀγιάει. Ὑγιαίνει μὲν ὄν μάλιστα, ὀκόταν μετρίως ἔχη ταῦτα τῆς πρὸς ἄλληλα κρήσιος καὶ δυνάμιος καὶ τοῦ πλήθους, καὶ μάλιστα μειγμένα ἢ ἀλγέει δὲ ὀκόταν τι τούτων ἔλασσον ἢ πλέον ἢ ἢ χωρισθῆ ἐν τῷ σώματι καὶ μὴ κεκρημένον ἢ τοῖσι ζύμασιν. Ἀνάγκη γὰρ, ὀκόταν τι τούτων χωρισθῆ καὶ ἐφ' ἑωυτοῦ στή, οὐ μόνον τούτο τὸ χωρίον, ἔνθεν ἐξέστη, ἐπίνοσον γίνεσθαι, ἀλλὰ καὶ ἔνθα ἂν ἐπιχυθῆ, ὑπερπιμπλάμενον ὀδύνην τε καὶ πόνον παρέχειν. Καὶ γὰρ ὅταν τι τούτων ἔξω τοῦ σώματος ἐκρυῆ πλέον τοῦ ἐπιπολάζοντος, ὀδύνην παρέχει ἢ κένωσις. Ἦν τ' αὖ πάλιν ποιῆσθαι ἔσω τὴν κένωσιν καὶ τὴν μετάστασιν καὶ τὴν ἀπόκρισιν ἀπὸ τῶν ἄλλων, πολλὴ αὐτέφῃ ἀνάγκη διπλὴν τὴν ὀδύνην παρέχειν κατὰ τὰ εἰρημένα, ἔνθεν τε ἐξέστη καὶ ἔνθα ὑπερέβαλεν.*» (Περὶ φύσιος ἀνθρώπου», 4, 1-17).

Επειδή οι συνδυασμοί είδους, ποσότητας, έδρας και βαθμού μείξεως των χυμών είναι απεριόριστοι, απεριόριστες είναι και οι μορφές της αρρώστιας. Την πολυμορφία τους ενισχύει και η πληθώρα των νοσογόνων παραγόντων εκ του περιβάλλοντος που, είτε απευθείας είτε μέσω ανατροπής της ισορροπίας των χυμών, επιφέρουν νοσηρό αποτέλεσμα ή συντελούν σε αυτό. Τα «έξωθεν» αίτια και

12. Η ταξινόμηση των ανθρώπων σε 4 τύπους «ιδιοσυγκρασίας» (αιματώδης, φλεγματικός, χολερικός, μελαγχολικός) μεσουράνησε ως τον 19ο μ.Χ. αι. και εξακολουθεί να ακούεται ως σήμερα. Ο Γαληνός, φανατικός οπαδός των ιπποκρατικών απόψεων, αιτιολογούσε τις αρρώστιες με βάση την ιδιοσυγκρασία (θεωρία των ιδιοσυγκρασιών – theory of temperaments).

τα «εν τω σώματι ενεόντα» ευθύνονται για τη διφυή, συνήθως, ερμηνεία της αρρώστιας: «Αί μὲν οὖν νοῦσοι γίνονται ἅπασαι, τῶν μὲν ἐν τῷ σώματι ἐνεόντων, ἀπὸ τε χολῆς καὶ φλέγματος, τῶν δὲ ἔξωθεν, ἀπὸ πόνων καὶ τραυμάτων, καὶ ὑπὸ τοῦ θερμοῦ ὑπερθερμαίνοντος, καὶ τοῦ ψυχροῦ ὑπερψύχοντος, καὶ τοῦ ξηροῦ ὑπερξηραίνοντος, καὶ τοῦ ὕγρου ὑπερφυγαίνοντος. Καὶ ἡ μὲν χολὴ καὶ τὸ φλέγμα γινομένοισι τε συγγίνεται, καὶ ἔνι αἰεὶ ἐν τῷ σώματι ἢ πλεόν ἢ ἔλασσον (ἡ χολὴ καὶ τὸ φλέγμα, ὅταν δημιουργηθῶν, παραμένουν στο σώμα σε μεγαλύτερη ἢ μικρότερη ποσότητα) τὰς δὲ νοῦσους παρέχει, τὰς μὲν ἀπὸ στίων καὶ ποτῶν, τὰς δὲ ἀπὸ τοῦ θερμοῦ ὑπερθερμαίνοντος καὶ ἀπὸ τοῦ ψυχροῦ ὑπερψύχοντος (Περὶ νοῦσον το πρώτον, 2, 1-10).

Ἡ υγεία προϋποθέτει ισορροπία: α) μεταξύ των στοιχείων του σώματοψυχικού συνόλου που εκπροσωπούνται από τους χυμούς και β) μεταξύ αυτού του συνόλου και του ὅλου περιβάλλοντός του. Οποιαδήποτε σημαντική μεταβολή στη φύση και τις συνθήκες του σώματός μας συνιστά δυναμική αιτία νόσου: «...αὶ μέγιστα μεταβολαὶ τῶν περὶ τὰς φύσεις ἡμῶν καὶ τὰς ἐξίας ζυμβαίνοντων μάλιστα νοσοποιέουσιν» (Περὶ διαίτης οξέων, 9, 58-59).

Ἡ νέα θεωρία ενίσχυσε την αυτοπεποίθηση των γιατρών που είχαν στα χέρια τους συγκεκριμένες προτάσεις για την ερμηνεία των νόσων, κατέστησε περισσότερο αισιόδοξη την πρόγνωση (αφού υπήρχε κάποια ερμηνεία) και εγκατέστησε την αίσθηση ότι, εκτός από τη συμπτωματική ανακούφιση των ασθενών, θα μπορούσε να επιχειρηθεί και αιτιολογική θεραπεία τους. Αβέβαιος παρέμενε ο συσχετισμός κλινικής εικόνας και δομικών (ανατομικών) μεταβολών, ζήτημα που επρόκειτο να τεθεί, ως νεωτερικότητα, δύο χιλιάδες χρόνια αργότερα. Ἡ υποκρατική χυμοπαθολογία συνιστά πράγματι ολοκληρωμένη θεώρηση του νοσηροῦ γεγονότος (κλινική εικόνα, διάγνωση, θεραπεία, πρόγνωση, ερμηνεία, έκβαση), ἀν δε ληφθεὶ ὑπ' ὄψιν ἡ ἀνυπαρξία ουσιαστικής θεραπείας, τὸ ἀπομὲνον δὲν εἶναι ἄλλο ἀπὸ τὴ φυσικὴ ἱστορία τῆς ἀρρώστιας (natural history of disease)¹³, ποια

13. Ο συσχετισμός της φυσικής ιστορίας της νόσου με δομικές (ανατομικές) αλλαγές υπήρξε κάποτε εντυπωσιακή νεωτερικότητα. Πρώτοι που αναζήτησαν αυτόν το συσχετισμό ἦσαν ὁ Andreas **Vesalius** (1514-1564) καὶ ὁ Gabriele **Faloppio** (1523-1562), ἀλλὰ ὁ Giovanni Battista **Morgagni** (1682-1771) ἦταν ὁ θεμελιωτὴς τῆς σύγχρονης Παθολογο-ανατομίας, ὁ γιατρός που σε ηλικία 79 ἐτῶν δημοσίευσε τὸ περίφημο ἔργο του «De sedebus et causis

θα ἦταν δηλαδή ἡ εξέλιξή τῆς χωρὶς τὴν ἰατρικὴ παρέμβαση. Οἱ ἀρχές τῆς «φυσικῆς ἱστορίας» παραμένουν καὶ στὶς ἡμέρες μας βάσεις τῆς καλούμενης Κλινικῆς Ἰατρικῆς. Εἶναι, μάλιστα, εντυπωσιακὸ ὅτι ἡ ερμηνεία ὄχι μόνον αιτιολογείται, ἀλλὰ καὶ προσεγγίζεται παθογενετικῶς. Ἰδοῦ, π.χ., ποια εἶναι ἡ φυσικὴ ἱστορία (καὶ «θεραπεία») τῆς πνευμονικῆς φθίσεως¹⁴:

Κλινικὴ εἰκόνα – διάγνωση (συμπτώματα καὶ σημεῖα): Πυρετός, πλευριτικὸ ἄλγος, βήχας, ἀπίσχανση, αἰμόπτυση, καταβολὴ κ.ά.

Αἴτιο: Ἡ πληθώρα τοῦ φλέγματος στὴν κεφαλή.

Παθογένεια: Ὅταν ἡ κεφαλὴ γεμίσει ἀπὸ φλέγμα, αὐτὸ σαπίζει («συσσῆται») καὶ εμφανίζεται πυρετός. Το σάπιο φλέγμα ὑπερπληρώνει τὰ αἰμοφόρα αγγεῖα (φλέβας) καὶ «κατηφορίζει» πρὸς τὸν πνεύμονα, ὁ ὁποῖος ἐπίσης νοσεῖ «...ἀτε δακνόμενος ὑπὸ τοῦ φλέγματος αλικοῦ (αλμυροῦ) ἐόντος καὶ σαπροῦ».

Θεραπεία: Ἐλλέβορος, καθαρτικά, γάλα ὄνου, ἀγελάδας ἢ αἶγας, προσεκτικὸί περίπατοι, διατροφή με δημητριακὰ κ.ά.

Ἐκβαση-πρόγνωση: Δυσμενής: «Ἡ δὲ νοῦσος θανασίμη, καὶ παῦροι (λίγοι) ταύτην διαφυγγάνουσι» (Περὶ τῶν ἐντὸς παθῶν, 10).

Ἰδοῦ καὶ ὁ παθογενετικὸς μηχανισμὸς θανάτου πά-

morborum per anatomem indagatis» («Ἐρευνα ἀνατομικὴ ἐπὶ τῶν ἐδρῶν καὶ τῶν αἰτίων τῶν νόσων») ἀναζητώντας τὴν ερμηνεία τῆς νόσου στὴν εξέταση τοῦ σώματος καὶ τῶν ὀργάνων του. Ἡ ἀποκάλυψη κίρρωτικῶν ἐξεργασιῶν στο ἦπαρ, συφιλιδικῶν βλαβῶν στὸν ἐγκέφαλο, καρκίνων καὶ ἐλκῶν στο στομάχι, φθορῶν στὶς καρδιακὲς βαλβίδες κ.ά. (ὀργανοπαθολογία) οδήγησε στὴν «ἀποκαθήλωση» τῶν υποκρατικῶν θεωριῶν γιὰ τοὺς χυμοὺς καὶ εἰσήγαγε τὴν αιτιολόγηση τῆς νόσου μέσω... τοῦ ἀποτελέσματός τῆς! Τὴ δομικὴ ὑπόσταση τῆς νόσου ὀλοκλήρωσαν ἀργότερα ὁ Γάλλος ἀνατόμος Marie **Bichat** (1771-1802), ἀναγνωρίζοντας πολλὰ εἶδη ἰστών καὶ τὶς ἀλλοιώσεις που αὐτοὶ υφίστανται ἐπὶ διαφόρων νόσων (ιστοπαθολογία), καὶ ὁ Γερμανὸς Rudolf **Virchow** (1821-1902) με τὴν ἀναγνώριση μορφολογικῶν ἀλλοιώσεων στα κύτταρα τοῦ αἵματος ἐπὶ λευκαϊμίας (κυτταροπαθολογία).

14. Φθίσις: ἰατρικὸς καὶ λαϊκὸς ὅρος μέχρι τῶν μέσων τοῦ 20οῦ αἰ. (ρ. φθίνω καὶ φθίω) = φθορά, μάρανσις καὶ, μτγν., χτικίῳ («εκτικὴ» νόσος: αὐτὴ που κατέχει κάποιον πολλὰ χρόνια καὶ προκαλεῖ «καχ-εξίαν», ὅπως ἡ φυματίωσις (καὶ φυματίσις).

σχοντος από «περιπλευμονίην»: «...του φλέγματος εν τω πλεύμονι ενισταμένου (παραμένοντος) τε και σηπομένου, ελκούται τε ο πλεύμων και διάπυος γίνεται, ...ούτ' έτι αποκαθαίρεται απ' αυτού άνω ουδέν (δεν μπορεί να αυτοκαθαρθεί) αλλά πνίγεται τε και δυσπνοεί... τέλος δε αποφράσσεται υπό του πτύσματος και αποθνήσκει» (Περί νόσων, το πρώτον, 12, 6-13).

Όχι μόνο η όλη νόσος έπρεπε να ερμηνευθεί με βάση τη θεωρία των χυμών, αλλά και τα επιμέρους συμπτώματά της. Μερικά από τα συμπτώματα αυτά αναγράφονται συχνά σε πληθυντικό αριθμό (πυρετοί, βήχες, αλγήματα), πιθανώς για να δοθεί έμφαση στη συμβολή τους στη διαμόρφωση της κλινικής εικόνας. Ο πυρετός, π.χ., σε μερικά κείμενα αντιμετωπίζεται ως αυτοτελής νόσος και ερμηνεύεται ως εξής: «Πυρετός δε από τώνδε γίνεται οκόταν χολή ή φλέγμα θερμανθή, θερμαίνεται το άλλο παν σώμα από τουτέων, και καλέεται τούτο πυρετός» (Περί νόσων το πρώτον, 23, 1-3) και αλλού: «Πυρετοί¹⁵ δε διά τόδε γίνονται, όταν του σώματος υπερφλεγμήναντος αι σάρκες ανοιδήσωσιν (πρηστούν) και το φλέγμα και η χολή κατακλεισθέντα απρεμίωσι (αποκλεισμένα σε αυτές παύουν να κινούνται)...» (Περί τόπων των κατ' άνθρωπον, 27, 1-3). Και το άλγος έχει τη «χυμική» του ερμηνεία: «Οκόταν αλγήματα προγένηται (εμφανίζονται), μελαίνης χολής και δριμέων (οξέων, σφοδρών) ρευμάτων (χυμών) επιρρύσεις (συλλογές) γίνονται.» (Περί διαίτης οξέων, 5, 1-2).

Η άποψη ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να είναι νοσογόνοι εξετάζεται στο «Περί αέρων, υδάτων και τόπων» που θεωρείται βάση της κλιματο-παθολογίας και μετεωρο-παθολογίας. Η έννοια του «περιβάλλοντος» είναι ευρυτάτη. Περιλαμβάνει: κλιματολογικές, εποχικές, καιρικές, υδρολογικές και εδαφολογικές συνθήκες, κοινωνικούς θεσμούς, ήθη και έθιμα, κάθε τι που χαρακτηρίζει τον τρόπο ζωής (δίαιτα) του ασθενούς. Στο περιβάλλον περιλαμβάνεται και ο ουράνιος θόλος, κυρίως με τις κινήσεις των άστρων («...ουκ ελάχιστον μέρος ζυμβάλλεται αστρονομία ες ιητρικήν, αλλά πάνυ πλείστον» (Περί αέρων, υδάτων τόπων, 2, 18-20).

Οι εποχικές διακυμάνσεις των χυμών καθορίζουν τις

επιπολάζουσες, κάθε φορά, αρρώστιες: «Τους μεν χυμούς ειδέναι, εν ήσιν ώρησιν (σε ποιες εποχές) ανθέουσι, και οία εν εκάστη νοσήματα ποιέουσι, και οία εν εκάστω νοσήματι παθήματα» (Περί χυμών, 8, 1-3). Η βλέννα (το ψυχρότατον φλέγμα) αυξάνει τον χειμώνα, το αίμα αυξάνει την άνοιξη (εξ ου και η μέχρι πρότινος συνήθεια των αφαιμάξεων του Μαΐου), η πλησμονή αίματος και χολής χαρακτηρίζει την άνοιξη και το καλοκαίρι. Η θερμοκρασιακή αστάθεια των μεταβατικών περιόδων, η φιλάσθηνη ιδιοσυγκρασία, η ηλικία, οι άνεμοι, η υγρασία ή η ξηρασία μπορούν να έχουν ως συνέπεια καρβηβάρια, πυρετούς, γαστρικό κατάρρουν, επιληψία, δυσεντερία, οφθαλμίες κ.ά. Ο χειμώνας οδηγεί σε πλευρίτιδες και περιπνευμονίες, το καλοκαίρι σε πυρετούς, διάρροιες και οφθαλμίες, η άνοιξη σε μελαγχολίες, επιληψία και βήχα, το φθινόπωρο σε δυσεντερίες, φθίσεις (δυστροφία, φυματίωση), πυρετούς. Τα στάσιμα νερά συντελούν, το καλοκαίρι, στην αύξηση της χολής και το χειμώνα στην ανάπτυξη βλέννας και βραχνάδας. Όσοι μάλιστα πίνουν από στάσιμα νερά, συχνά παρουσιάζουν διογκωμένο σπλήνα και ήπαρ, τεταρταίους παρατεινόμενους πυρετούς, γίνονται λιπόσαρκοι και, τελικώς, πεθαίνουν. Όσοι πίνουν νερό από μεγάλους ποταμούς και λίμνες προσβάλλονται από λιθίαση, νεφρίτιδα και δυσουρία. Τόποι θερμοί, υγροί και ανεμώδεις προδιαθέτουν σε αιμορραγίες, δυσεντερία, εγκεφαλικόν κατάρρουν με παραλύσεις. Τόποι ψυχροί προδιαθέτουν σε πλευρίτιδες, παθήσεις του ήπατος, οφθαλμίες.

Οι μεταβολές του καιρού θεωρούνται, επίσης, ικανές να προκαλέσουν αρρώστιες (μετεωροτρόποι νόσοι), όπως βήχα, ιδρώτες, πυρετούς, κυνάγχη, μυοσκελετικούς πόνους, κεφαλαλγία κ.ά.: «Αι μεταβολαί μάλιστα (ιδιαίτερος) τίκτουσι νοσήματα...» (Περί χυμών, 15, 1). Η ξαφνική αποπνικτική ζέση με την αυξημένη υγρασία και με τη συνδρομή νοτίων ανέμων δεν επιτρέπουν στην κοιλιά να σφιχτεί και στον εγκέφαλο να αποβάλει την υγρασία που έχει αποταμείσει. Αποτέλεσμα είναι οι υψηλοί (οξύτατοι) πυρετοί και η δυσεντερία. Αφετηρία των καταστάσεων αυτών είναι η υπέρμετρη θέρμανση των χυμών. Τόσο ισχυρή ήταν (και παραμένει) η συσχέτιση εποχής-καιρού-νόσου ώστε μπορούσε να λειτουργήσει και αντιστρόφως, να είναι δηλαδή δυνατή η πρόβλεψη των καιρικών φαινομένων από τις εμφανιζόμενες αρρώστιες: «Ωσπερ δε εκ των ωρέων (εποχών) τας νόσους εστί τεκμήρεσθαι, έστι ποτέ και εκ των νόσων

15. Πυρετών αναφέρονται 7 είδη: συνεχής, ημιτριταίος (ο εμφανιζόμενος κάθε δύομισι ημέρες), τριταίος, τεταρταίος, εβδομαίος, εναταίος (οι εμφανιζόμενοι κάθε τρίτη, τέταρτη, έβδομη και ένατη μέρα) και διαλείπων (περιοδικός). Ο Πλάτων αναφέρει και τον «αμφημερινό» (αυτόν που εμφανίζεται κάθε μέρα αλλά δεν είναι συνεχής).

ύδατα και ανέμους και ανυδρίας προγινώσκειν...» (Περί χυμών, 17, 1-2).

Οι πάσης φύσεως κακώσεις και η υπερβολική καταπόνηση διαταράσσουν την ισορροπία του αιματικού χυμού και, άρα, είναι, δυνάμει, νοσογόνες. Το ανοικτό τραύμα και η θλάση (*φλάσμα*) θεωρούνται νόσοι: «*Ην μεν τρώμα (τραύμα) γένηται, δήλον ότι η σαρξ διεκόπη και έλκος (πληγή) εγένετο τούτο δε νόσημα ονομάζω είναι*» (Περί νόσων το τέταρτον, 50, 18-20). Στη θλάση το εμφανιζόμενο οίδημα προκαλείται από το αίμα που δεν βρίσκει έξοδο διαφυγής. Η συρροή αίματος ερμηνεύει και το νοσογόνο αποτέλεσμα της υπερκοπόσεως.

Σημαντικό μέρος της νοσολογίας συνδέεται με την ηλικία και το φύλο. Τα παιδιά προσβάλλονται συχνότερα από βήχες, εμετούς και άφθες, οι νέοι από πυρετούς, φθίση και επιληψίες και οι ηλικιωμένοι από δυσουρίες, πόνους στις αρθρώσεις και αποπληξίες. Οι γέροντες περνούν πιο εύκολα τα συνήθη νοσήματα (που είναι και τα περισσότερα), ενώ όταν συμβεί να αρρωστήσουν από σπάνιο ή χρόνιο νόσημα, συνήθως συναποθνήσκουν: «*Οι πρεσβύται των νέων τα μεν πολλά νοσέουσιν ήσσον· όσα δ' αν αυτέοισι χρόνια νοσήματα γένηται, τα πολλά ξυναποθνήσκει*» (Αφορισμοί, Β, 39). Οι γυναίκες έχουν μεν κοινή νοσολογία με τους άνδρες, αλλά λόγω της αναγκαίας προπαρασκευής του οργανισμού τους για το ρόλο της μητρότητας, έχουν και τις σχετικές ιδιαιτερότητες. Η ανάγκη και ο χρόνος θα τις διδάξει για τα αίτια των νόσων τους: «*...τότε δε σφέας (αυτές δε) η τε ανάγκη και ο χρόνος διδάσκει το αίτιον των νόσων...» (Γυναικείων πρώτον, 62, 7-8)*· καλό όμως είναι να μην καθυστερούν την προσφυγή στο γιατρό γιατί αυτό μπορεί να καταστήσει τις αρρώστιες τους ανίατες. Οι περισσότερες αρρώστιες που έχουν υποχρεωτικό ξενιστή τις γυναίκες σχετίζονται με τη μήτρα: «*Αι υστέρα πάντων των νοσημάτων αίτια εισιν*» (Περί τόπων των κατ' άνθρωπον, 47, 1). Το όργανο αυτό θεωρείται ανεξάρτητο ζώο που λειτουργεί και κινείται μέσα στην κοιλιά της γυναίκας και συχνά αποφράσσει την εκπνοή του αέρα ή πλησιάζει το ήπαρ με αποτέλεσμα την υστερία. Η αμηνόρροια σχετίζεται με τις κλιματολογικές συνθήκες, τις φλεγμονές της μήτρας, το είδος του πόσιμου νερού και τη διατροφή. Η δυσκολία στη σύλληψη σχετίζεται με την παχυσαρκία. Στο βιβλίο «Γυναικείων πρώτον» γίνεται εκτενής λόγος για τις αρρώστιες που συνδέονται με την έμμηνο ρύση, την εγκυμοσύνη, τον

τοκετό και τη λοχεία.

Οι χυμοί αυξομειώνονται αναλόγως της διατροφής (*από των βρωμάτων και των πομάτων*) αλλά και των αναγκών του οργανισμού. Το ίδιο, άλλωστε, συμβαίνει σε κάθε έμβιο ον. Και τα φυτά αντλούν από το έδαφος τα χρήσιμα για τους χυμούς και τη δομή τους στοιχεία: «*...έλκει έκαστον από της γης τροφήν, οίον περ και αυτό εστι*» (Περί νόσων το τέταρτον, 34, 4-5). Το μέτρο στη λήψη τροφής απομακρύνει το ενδεχόμενο της νόσου: «*... ει ο άνθρωπος ολίγα εσθίει και ολίγα πίνει, ουδεμίαν τούτο νόσον επάγει*» (ό.π., 38, 24-27). Εάν το σώμα γεμίσει από τροφές και χυμούς, παρουσιάζεται πυρετός. Εφόσον η ποσότητα των χυμών δεν είναι υπερβολική και ο πυρετός δεν είναι υψηλός, ο ασθενής εμφανίζει μικρή καταβολή, συνεχίζει να παίρνει τροφή και, τελικώς, θεραπεύεται. Όταν όμως δεν προσφέρεται η κατάλληλη θεραπεία (*...ην τα επιτήδεια μη προσενέγκη...*), η νόσος παρατείνεται, ο πυρετός οδηγεί σε αφυδάτωση, η χολή αυξάνει και γίνεται πυκνότερη τροφοδοτώντας σαν καύσιμη ύλη τον πυρετό, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν έμετοι, δυσκοιλιότητα, βήχας και διαταραχές των ούρων. Στο βιβλίο «Επιδημιών το τρίτον – Αρρωστος έκτος» γίνεται λόγος για την κόρη του Ευρύνακτος που ξαφνικά παρουσίασε πυρετό, ανορεξία, δυσκοιλιότητα και πόνο στον πρωκτό (έδρα). Επρόκειτο για περιπρωκτικό απόστημα που «*ερράγη*», δεν είχε αίσια έκβαση και οφειλόταν σε ένα τσαμπί σταφύλι που είχε φάει: «*Ελεγον δε γευσαμένη βότρυος, ταύτα παθείν*». Υπερβολική κατανάλωση τροφής αναφέρεται ως αίτιο μετεωρισμού, κολικοειδών πόνων της κοιλιάς, διάρροιας αλλά και ως απαρχή κάποιας σοβαρής αρρώστιας: «*Ην δε επιδειπήσωσι (δειπήσουν διπλά, φάνε πολύ) και φύσα και στρόφος (κολικός εκ συστροφής) και η κοιλίη καταρρήγνυται (υπάρχουν βίαιες και θορυβώδεις κενώσεις) και πολλοίσιν αρχή νόσου αύτη μεγάλης εγένετο...*» (Περί αρχαίης Ιητρικής, 10, 17-20). «*Φύσα*» (πορδή, βδόλος)¹⁶ είναι η ηχηρή έξοδος των ενδοσωματικών αερίων διά του ορθού. Τα αέρια παράγονται όταν οι προσλαμβανόμενες τροφές είναι υπερβολικές σε ποσότητα ή πολύ «δυνατές» (δύσπεπτες) και, επομένως, αφήνουν υπολείμματα. Από τα υπολείμματα παράγονται αέρια που ανεβαίνουν σαν ατμοί προς το θώρακα και την κεφαλή και προκαλούν αρρώστιες. Τα διαφορετικά αέρια προκαλούν διαφορετικές αρρώστιες.

16. Πορδή: ρ. πέρδομαι = κλάνω (από το αρχ. κλάω-ώ). Βδόλος: η κακοσμία από την πορδή.

Ο ενδοσωματικός αέρας είναι ωφέλιμος γιατί συντηρεί τη φλόγα της ζωής, όπως ο άνεμος τη φλόγα της φωτιάς, μπορεί όμως να είναι και νοσογόνος όταν η παρουσία του είναι υπερβολική ή μειωμένη ή έχει μολυνθεί από νοσηρά μιάσματα, καθώς εισέρχεται στο σώμα: «*Τοίσι δ' αυ θνητοίσιν ούτος αίτιος του τε βίου και των νόσων τοίσι νοσέουσι*» (Περί φύσων 4, 2-3) και: «*ουκ άλλοθεν ποθεν εικός εστι γίνεσθαι τας αρρώστιας μάλιστα ή εντεύθεν, όταν τούτο ή πλέον, ή έλασσον, ή και αθροώτερον, ή μεμιασμένον νοσεροίσι, ες το σώμα εσέλθη*» (ό.π., 5, 3-6). Αρρώστιες που μπορεί να προκαλέσει είναι οι πυρετοί, ύδρωπες, αιμορραγίες, χασμήματα κ.ά.

Ένα ολόκληρο βιβλίο των ιπποκρατικών κειμένων, που μερικοί αποδίδουν στον Δημόκριτο, «*Περί ιερής νόσου*», είναι αφιερωμένο στην επιληψία. Επαναλαμβάνεται εδώ ότι όλες οι αρρώστιες έχουν φυσική προέλευση και ότι ο εγκέφαλος είναι η έδρα των νοητικών λειτουργιών, της επιληψίας και άλλων, μεγάλων νόσων. Με αφετηρία μάλιστα την ιερή νόσο που ονομάζει «*μέγα νόσημα*» (εξ ου και το γαλλικό grand mal), αναφέρεται στη μεγάλη σημασία των λειτουργιών της αναπνοής και της κυκλοφορίας, καθώς και των νευρικών λειτουργιών της αισθητικότητας και κινητικότητας. Όλα ελέγχονται από τον εγκέφαλο, ο οποίος, όμως, για να εκπληρώσει τα καθήκοντά του, χρειάζεται το «*πνεύμα*», δηλαδή τον εισπνεόμενο αέρα. Η παρατήρηση ότι η επιληψία προσβάλλει συχνότερα μέλη μερικών οικογενειών οδηγεί σε υπαινιγμό περί κληρονομικότητας των χυμών και, μέσω αυτής, των νόσων: «*ει γαρ εκ φλεγματώδους φλεγματώδης, και εκ χολώδους χολώδης γίνεται, και εκ φθινώδους φθινώδης (φθισικός), και εκ σπληνώδους σπληνώδης (ο έχων διογκωμένο σπλήνα), τι κωλύει ότω (σε όποιον) πατήρ και μήτηρ είχето τούτο τω νοσήματι και των εκγόνων έχεσθαι τινα;*» (Περί ιερής νόσου, 2, 9-11). Ο υπαινιγμός, μάλιστα, γενικεύει την παρουσία και σημασία του «*γόνου*»: «*Ως ο γόνος έρχεται πάντοθεν του σώματος από τε των υγιερών υγιρός, και από των νοσερών νοσερός*». Για οικογενή εμφάνιση νόσων γίνεται λόγος και αλλού: «*Οι τρόποι (τα είδη) των νόσων, τα μεν συγγενικά εστιν ειδέναι πυθόμενον, και τα από χώρας... τα δε εκ του σώματος, και των διαιτημάτων, και καταστάσιος της νόσου, ή από των ωρέων*» (Περί τροφής, 23, 29, 106), δηλαδή: οι αρρώστιες φαίνεται ότι άλλοτε είναι σύμφυτες (συγγενείς ή κληρονομικές) και άλλοτε οφείλονται στο κλίμα, στο άτομο και τον τρόπο ζωής του, στη συμπεριφορά

(επιθετικότητα) της ίδιας της αρρώστιας ή την εποχή. Η πιο εντυπωσιακή αναφορά στην κληρονομικότητα χυμών και νόσων γίνεται στο Περί νόσων το τέταρτον (32, 1-13): «*Του ανθρώπου ες την γένεσιν από πάντων των μελέων του ανδρός και της γυναικός ελθόν το σπέρμα και ες τας μήτρας της γυναικός πεσόν επάγη· χρόνου δε γενομένου φύσις ανθρωποειδής εγένετο εξ αυτού.*¹⁷ *Έχει δε και η γυνή και ο ανήρ τέσσαρας ιδέας υγρού εν τω σώματι, αφ' ων αι νόσοι γίνονται, οκόσα μη υπό βίης νοσήματα γίνεται· αύται δε αι ιδέαι εισί φλέγμα, αίμα, χολή και ύδρωψ, και από τούτων ες το σπέρμα ουκ ελάχιστον ουδέ ασθενέστατον συνέρχεται, και επειδή το ζών εγένετο, κατά τους τοκίας τσαυτάς ιδέας υγρού υγιηρού τε και νοσερού έχει εν εαυτώ. Αποφανέω δε όκως εν εκάστη τουτέων των ιδεών και πλείω και ελάσσω εν τω σώματι γίνεται, και υπό τούτου νοσέουσι...*» (Σε ελεύθερη απόδοση: Για να γεννηθεί ο άνθρωπος, το σπέρμα, από κάθε σημείο του σώματος του άνδρα και της γυναίκας, έρχεται και πέφτει στη μήτρα όπου και πήζει. Από το μόρφωμα αυτό, δημιουργείται, όταν περάσει κάποιος καιρός, ο άνθρωπος. Η γυναίκα και ο άνδρας έχουν στο σώμα τους τέσσερα είδη χυμών -αίμα, φλέγμα, χολή και νερό- και από αυτούς προκύπτουν όσες αρρώστιες δεν οφείλονται στην άσκηση βίας. Στο σπέρμα συμμετέχουν οι χυμοί με αρκετή ποσότητα και σθένος. Επειδή κάθε ζωντανό πλάσμα προέρχεται από τους γονείς του, έχει μέσα του ανάλογους χυμούς και υγείας και αρρώστιας. Θα αποδείξω δε ότι καθένας από αυτούς βρίσκεται στο σώμα σε μεγαλύτερη ή μικρότερη ποσότητα και από την αιτία αυτή γεννιούνται οι αρρώστιες).

Ο εγκέφαλος, οι αμυγδαλές, οι τραχηλικοί, μασχαιαίοι, βουβωνικοί και μεσεντέριοι λεμφαδένες, οι νεφροί και οι μαστοί συγκαταλέγονται στους αδένες· δεν περιλαμβάνονται το ήπαρ, το πάγκρεας και τα αδενικά γεννητικά όργανα. Αποστολή των αδένων είναι η απομάκρυνση του πλεονάζοντος στους ιστούς χυμού ώστε να αποκατασταθεί η ισορροπία της υγείας, διακρίνεται δηλαδή κάποια πρώτη αναφορά στην ανοσοποιητική συμβολή τους. Ο εγκέφαλος αντλεί χυμούς από το σώμα

17. Στο βιβλίο Περί φύσιος παιδίου ερμηνεύεται ο σχηματισμός του σώματος του εμβρύου αλλά και η προέλευση των μεταλλαγών (δυσμορφιών) του. Και αυτών η αιτία -όταν δεν προέρχεται από κακώσεις- είναι η πλημμελής κρίση των τεσσάρων χυμών.

στο οποίο στέλνει το φλέγμα. Όταν ο εγκέφαλος δεν λειτουργεί σωστά, προκύπτουν νοσήματα και για τον ίδιο αλλά και για το υπόλοιπο σώμα. Το ίδιο συμβαίνει και με τους άλλους αδένες. Στην αναφορά για συμμετοχή τους σε γενικά νοσήματα υποκρύπτεται ίσως και η πρώτη παρατήρηση φλεγμονώδους ή κακοήθους διηθήσεώς των. Ο αδένας για τον οποίο γίνεται ειδικός λόγος είναι ο μαστός. Το πολύτιμο έκκριμά του προέρχεται από τη μήτρα, από την οποία -μέσω του επίπλου- μεταφέρεται, ως χυμός, στον μαστό, όπου και μετατρέπεται σε γάλα. Οι αρρώστιες των μαστών οφείλονται στη σήψη πλεονάζοντος γάλακτος και είναι αποστήματα και φλεγμονές. Η διάταξη των χυμών είναι υπεύθυνη και για το σταμάτημα των εμμήνων ρύσεων σε θηλάζουσες: το πιο γλυκό τμήμα τους κατευθύνεται στους μαστούς για την παραγωγή γάλακτος με αποτέλεσμα το αίμα να λιγοςτεύει και να σταματά η έμμηνος ρύση.

Αν και το Περί καρδίας θεωρείται η καλύτερη ανατομική πραγματεία της Ιπποκρατικής Συλλογής και η αρχαιότερη, επί του θέματος, από όσες διασώθηκαν ως σήμερα, ασθενής με προκάρδιο άλγος, δύσπνοια, αιματηρή απόχρεμψη και οιδήματα -ιδιαιτέρως ύποπτος για καρδιοπάθεια με πνευμονικό οίδημα- θα κατατασσόταν στην αρχαιότητα στους πάσχοντες «κατά τον θώρακα» και όχι κατά την εμπεριεχόμενη σε αυτόν καρδιά. Ένας λόγος είναι ότι ο χυμός του αίματος φθάνει στην καρδιά άφθονος, όμως τα μεγάλα αγγεία που ξεκινούν από αυτήν εξασφαλίζουν την απαγωγή του και, επομένως, είναι αδύνατον να πλεονάσει και να διαταράξει την «ευκρασίαν»: άλλος, ότι το όργανο αυτό είναι κατασκευασμένο από στερεό, πυκνό, ανθεκτικό ιστό και, επομένως, δύσκολα μπορεί να αρρωστήσει: «Και άμα αυτή η καρδιά στερεή και πυκνή εστιν, ώστε μη νοσείν υπό της ικμάδος (χυμού), και διά τούτο νόσημα εν τη καρδίη ουδέν γίνεται» (Περί νόσων το τέταρτον, 40, 19-22). Αυτά δεν εμποδίζουν να αξιολογείται το επαναλαμβανόμενο προκάρδιο άλγος σε ηλικιωμένους (άνω των 30-40 ετών) ως προάγγελος αιφνιδίου θανάτου: «Καρδίας άλγημα, πρεσβυτέρω πυκνά επιφοιτέον (συχνά εμφανιζόμενο), θάνατον εξαπίναιον σημαίνει» (Κωακαί προγνώσεις, XV, 280).

Κατά τον Mirko Grmek¹⁸, στην αρχαιότητα, τα λοιμώδη νοσήματα βρίσκονταν σε ανταγωνιστική σχέση με τις αρρώστιες φθοράς (αθηρομάτωση, καρκίνος) επειδή

18. Mirko Grmek, Οι ασθένειες στην αυγή του δυτικού πολιτισμού, Εκδ. Χατζηνικολή, Αθήνα 1989

προκαλούσαν το θάνατο πριν οι άνθρωποι προλάβουν να εκτεθούν στους κινδύνους της ωριμότητας και του γήρατος. Η αρχαιοπαθολογία έχει διαπιστώσει, σε ανθρώπινα οστά, ίχνη καρκίνου, όμως, όπως αναφέρει ο Α. Κούζης, από τον Όμηρο ως τον Ιπποκράτη δεν μπορεί κανείς να βρει αναφορά που να προσανατολίζει, έστω, στη νόσο. Στο ιπποκρατικό corpus υπάρχουν αρκετές περιγραφές και ερμηνείες για την αρρώστια καρκίνος ή καρκίνωμα ή καρκίνωσις ή καρκίνια¹⁹ που χαρακτηρίζεται «θηρίον» (Περί τόπων των κατ' άνθρωπον, 29), προφανώς λόγω της σοβαρότητάς της. Διαταραχές του πεπτικού συστήματος (γαστρός ταραχαι), πικρό στόμα, παρατεινόμενος βήχας, πυώδης ρύση από το μαστό, δυσίατα έλκη, επίμονος πόνος, ανορεξία, απίσχναση, όλα μπορούν να προαναγγέλλουν ή να σημαίνουν τη νόσο της οποίας η ερμηνεία έπρεπε, φυσικά, να αναζητηθεί σε διαταραχή των χυμών. Υπεύθυνη για την ανάπτυξη καρκίνου εθεωρήθη η μέλαινα χολή και το μελαγχολικό περιττώμα (περίσσειμα) της²⁰. Το τελευταίο ήταν, προφανώς, το προϊόν

19. Για το όνομα της νόσου, που φαίνεται να χρονολογείται από τον 5ο π.Χ. αιώνα, υπάρχουν δύο απόψεις με πρότυπο τον καρκίνο του μαστού. Η πρώτη υποστηρίζεται από τον Γαληνό κ.ά. και συνδέει τη μορφολογική ομοιότητα της αρρώστιας με το ζώο καρκίνος (κάβουρας): «Καθάπερ επ' εκείνου (του ζώου) πόδες εκατέρωθεν εισί του σώματος, ούτω και επί τούδε του πάθους αι φλέβες αποτεταμέναι του παρά φύσιν όγκου το σχήμα καρκίνω παραπλησίως εργάζονται» (Γαληνός, εκδ. Kuhn, II, 140). Η δεύτερη θέλει τη νόσο ομοιάζουσα με το ζώο όχι ως προς τη μορφή, αλλά ως προς τη συμπεριφορά: όπως το ζώο, έτσι και η αρρώστια δύσκολα εγκαταλείπει το θύμα της: «Τινές δε φασί διά το δυσσαπολύτως έχεσθαι των μορίων, ων αν λάβηται, καθάπερ ο καρκίνος το ζώον» (Παύλος ο Αιγινίτης, εκδ. Basileae, 144). (βλ. Α.Π. Κούζης: «Ο Καρκίνος παρά τοις αρχαίοις Έλλησιν Ιατροίς» – Μελέτη Ιστορική, 1902).

20. Στην Αναγέννηση, ο Παράκελσος (Ελβετός, νεοπλατωνικός φιλόσοφος, γιατρός και αλχημιστής, 1493-1541) αμφισβήτησε την ερμηνεία του μελαγχολικού χυμού και έβαλε στη θέση της την ερμηνεία της περίσσειας κάποιου μεταλλικού άλατος, κανείς όμως δεν ακολούθησε τις απόψεις του. Ο Ambroise Paré (Γάλλος χειρουργός και ανατόμος, 1509-1590) εξακολούθησε να θεωρεί ότι ο μελαγχολικός χυμός γεμίζει τα αγγεία του καρκινικού όγκου και η έμμηνος ρύση ή η απόλεια αίματος από τις αιμορροΐδες θα μπορούσαν να τον θεραπεύσουν. Τον 18ο αιώνα η «χημική» άποψη αντι-

μεταβολισμού της χολής (ο οποίος γινόταν στο ήπαρ) και έπρεπε να αποβληθεί από τον σπλήνα. Όταν το ήπαρ ή ο σπλην δεν λειτουργούσαν κανονικά ή υπήρχε πληθώρα χυμού, το περίττωμα ηύξανε· αν η αύξηση ήταν γενική, προέκυπτε η αρρώστια ελεφαντίασις, αν τοπική, ο καρκίνος: «*Εκ του μελαγχολικού άρα περιπτώματος πλεονάζοντος καθ' εν τι μέρος του σώματος γεννάται κατά τους πάλαι ιατρούς ο καρκίνος*». Όπως συμβαίνει σε κάθε αρρώστια, η φύση προσπαθεί να επαναφέρει την ισορροπία της υγείας (*αυτοΐαση*) και να καθαρίσει το αίμα από την υπερβολική πρόσμιξη του «*μοχθηρού*» χυμού, ωθώντας το προς το στομάχι τα έντερα και το δέρμα. Από την ερμηνεία αυτή επιβίωσαν για αιώνες πολλές δοξασίες. Επιστεύετο, π.χ., ότι η αποβολή αίματος από τις αιμορροΐδες ή με την έμμηνο ρύση των γυναικών προστατεύει από τον καρκίνο, ενώ η εμμηνόπαυση οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο. Η αρχαία αντίληψη ότι η έμμηνος ρύση είναι διαδικασία καθάρσεως (*ου κένωσις αλλά κάθαρσις*) οδήγησε στην αντίληψη ότι, πριν από το πέρας της, η γυναίκα «δεν είναι καθαρή» και γι' αυτό δεν επιτρέπεται η είσοδός της σε ιερούς χώρους. Την ίδια αφετηρία έχει και η σύνδεση του συμπαθούς οσπρίου της φακής με τον καρκίνο επειδή ο ζωμός που παράγεται κατά το μαγείρεμά της είναι σκοτεινόχρωμος: «*Η σαρξ αυτής μελαγχολικόν γεννά χυμόν*» (Ανώνυμος). Ο Γαληνός συσχέτισε τη μορφή του καρκίνου (ανέλκωτος ή ελκωμένος) με τη «*δριμύτητα ή επιείκειαν*» του μελαγχολικού χυμού: «*Αν δριμύτερα τύχη, μεθ' έλκους καρκίνους παράγει*» (Γαλ. 15, 330). Με τη σειρά της, η πλησμονή του χυμού ήταν αποτέλεσμα κακής διαίτας και δυσκρασίας, άρα η ερμηνεία της νόσου ήταν διττή: εξωγενής (δίαιτα) και ενδογενής (κράσις). Οι αντιλήψεις αυτές κράτησαν ως τα μέσα του 19ου μ.Χ. αιώνα!

Περίληψη - Συμπεράσματα: Η ερμηνεία της νόσου περιλαμβάνει την αιτιολογία, την παθογένεια και τα δομικά, κυρίως, χαρακτηριστικά της (παθολογία). Προσπάθειες ερμηνείας, ιδίως στο σκέλος της αιτιολογίας, άρχισαν από τη βαθιά αρχαιότητα με απόδοση της νόσου σε υπερφυσικές ή παραφυσικές δυνάμεις (θεοκρατική Ιατρική), συνεχίστηκαν με την ελληνική καινοτομία των προσωκρατικών ή φυσικών φιλοσόφων του 7ου π.Χ. αιώνα (φιλοσοφική Ιατρική) και, στα μέσα του 5ου π.Χ.

κατέστησε τη «*χυμική*» όχι μόνο στην ερμηνεία του καρκίνου, αλλά και άλλων βιοιατρικών προβλημάτων.

αιώνα, γνώρισαν την επιστημονική καταξίωση στη χυμοπαθολογία του Ιπποκράτους (επιστημονική Ιατρική). Στην περίοδο της θεοκρατίας, την αρρώστια επέβαλλε ο Θεός που καθόριζε και το είδος, την εξέλιξη, θεραπεία και έκβασή της. Τις εντολές του Θεού μετέφεραν στον άρρωστο τα μέλη του ιερατείου. Ο διαχωρισμός της Ιατρικής από τη θεοκρατία αρχίζει με την υπαγωγή -από τους φιλοσόφους- του φαινομένου της ζωής, της υγείας και της νόσου στους κοινούς νόμους που διέπουν τη δομή και λειτουργία του σύμπαντος. Τα έμβια όντα, όπως και ο λοιπός κόσμος, έχουν την αφετηρία τους σε ελάχιστα δομικά στοιχεία-γέννη (πυρ, ύδωρ, αήρ, γη), τα οποία με τις «*δυνάμεις*» (ιδιότητες) τους, σε συνδυασμούς ισορροπημένων αντιθέσεων, εξασφαλίζουν την υγεία, ενώ σε άλλους -με απώλεια της ισορροπίας- μπορούν να οδηγήσουν στη νόσο και το θάνατο. Αυτή η θεωρητική και απλουστευμένη προσέγγιση της αρρώστιας δεν ικανοποιούσε τους γιατρούς, που, με την τέχνη τους, προσπαθούσαν να αντιμετωπίσουν τα δύσκολα προβλήματα της ιατρικής καθημερινότητας. Η εμπειρία έδειχνε ότι η νόσος και ο θάνατος ήσαν περισσότερο περίπλοκα γεγονότα απ' όσο φαντάζονταν οι φιλόσοφοι, προς τους οποίους, πάντως, οι γιατροί ήσαν υπόχρεοι για την πρώτη ισχυρή αμφισβήτηση της θεοκρατίας. Τη δύσκολη θέση των τελευταίων επέτεινε η στάση του λαού που έδειχνε να προτιμά την απλούστευση των φιλοσόφων από τις αόριστες ερμηνείες και, συχνά, αναποτελεσματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις των γιατρών. Με τον καιρό διαμορφώθηκε η τάξη των «*ιατρών σοφιστών*» (ιατροφιλοσόφων) που προσπάθησαν να συμβιβάσουν τα πράγματα αποδεχόμενοι την πρωτοκαθεδρία των γιατρών αλλά και αναγνωρίζοντας στην αρρώστια -και, προπαντός, στην ερμηνεία της- φιλοσοφική διάσταση. Στη βάση αυτή σημαντική ήταν η συμβολή του Πλάτωνος και του Αριστοτέλους, που δεν δίστασαν να διακηρύξουν το σεβασμό τους προς τον διάσημο, σύγχρονό τους Ιπποκράτη και να υιοθετήσουν πολλές από τις απόψεις του.

Ο Ιπποκράτης ήταν ο άνθρωπος που κατέστησε την Ιατρική πολυσυλλεκτική, πλην αυτοτελή επιστήμη και τέχνη, αποσπώντας την από τη μοιρολατρία της θεοκρατίας και την απραξία της φιλοσοφίας. Η σχολή του και οι ασπαζόμενοι τις απόψεις του ανταποκρίθηκαν στη συμβιβαστική στάση των φιλοσόφων υιοθετώντας για την ερμηνεία της νόσου ανάλογες με εκείνους προτάσεις, χωρίς, όμως, να παραβλέπουν τα πρακτικά προβλήματα

τα της «μαχόμενης» Ιατρικής. Τα «στοιχεία-γέννη» των πρώτων έδωσαν τη θέση τους στους «χυμούς» των ιπποκρατιστών, οι οποίοι καθόρισαν με λεπτομέρειες το είδος, την τοπογραφία, τις ιδιότητες και τις αναλογίες συμμεixείως των. Η αρμονική και ισόρροπη παρουσία και λειτουργία των χυμών (*ευκρασία*) έγινε συνώνυμη της υγείας και αντίστοιχη της αρετής και της ομορφιάς· η ανατροπή της (*δυσκρασία*) συνώνυμη της αρρώστιας και αντίστοιχη της κακίας και της ασχήμιας. Εκτός από τους χυμούς (τα «εν τω σώματι ενεόντα»), σημασία είχε και το περιβάλλον (τα «έξωθεν»). Στη δράση και αλληλεπίδρασή τους έπρεπε να αναζητηθεί η ερμηνεία της νόσου.

Η νέα θεωρία ενίσχυσε την αυτοπεποίθηση των γιατρών -που είχαν, επιτέλους, στα χέρια τους μια εξήγηση των όσων παραδόξων συναντούσαν στους ασθενείς τους- και επέτρεψε κάποια αισιοδοξία για αιτιολογική θεραπεία της αρρώστιας. Έκτοτε, η βραδεία εξέλιξη των βασικών επιστημών που συγκροτούν την Ιατρική οδήγησε σε ανάλογη καθυστέρηση και τις ιατρικές εξελίξεις. Επί δύο χιλιάδες και πλέον χρόνια οι ιπποκρατικές αντιλήψεις παρέμεναν σχεδόν αναλλοί-

ωτες και η Ιατρική εθεωρείτο από τους ιστορικούς «ο φθίνων βραχίον της επιστήμης» (the withered arm of science). Ισχυρή αμφισβήτηση των ισχυόντων άρχισε από τον 18ο αιώνα με την τεχνολογική έκρηξη της εποχής και την εμπλοκή της στην επίλυση και ιατρικών προβλημάτων. Οσο πλησιάζομε στον 20ό αιώνα, η εξέλιξη επιταχύνεται. Η ερμηνεία των νόσων -ιδίως μετά τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο- αναζητείται σε διαρκώς ελαχιστοποιούμενες, δομικές και λειτουργικές εκτροπές από το φυσιολογικό «λογισμικό» της υγείας. Καθώς, μάλιστα, η διερεύνηση προχωρεί εις βάθος, περιστέλλεται και η διασπορά των απόψεων για την ερμηνεία τους. Το βρογχικό άσθμα, ο καρκίνος, η αθηρωμάτωση, οι διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος, μία ιογενής νόσος κ.λπ. φαίνονται να έχουν διαφορετικές και απέχουσες αφετηρίες κατά σύγχρονες όμως αντιλήψεις, και η υγεία και η αρρώστια έχουν μοριακή ρίζα και, σε μεγάλο βαθμό, προκύπτουν από τη δράση μιας ή περισσότερων πρωτεϊνών που διεκπεραιώνουν πλείστες από τις λειτουργίες του σώματος, είτε αυτό νοσεί είτε υγιάίνει. ■

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Βιβλιοθήκη αρχαίων συγγραφέων, εκδ. Ι. Ζαχαρόπουλος, Αθήνα.
- Platonis Dialogi, vol. 1, εκδ. Λειψίας.
- Αριστοτέλους Αθηναίων Πολιτεία (μτφρ. Ιω. Ζερβού με εισαγωγή περί του βίου και του έργου του Αριστοτέλους), εκδ. Βιβλιοθήκη αρχαίων Ελλήνων συγγραφέων.
- Ιπποκράτης, Άπαντα τα έργα, τ. 1-6, Γ. Πουρναροπούλου, εκδ. Α. Μαρτίνος.
- Ιπποκράτης, Jacques Jouanna (μτφρ. Δ. Τσιλιβέρδης), εκδ. Ινστιτούτο του βιβλίου Α. Καρδαμίτσα.
- Π. Πεφάνη, Συνοπτική ιστορία της ιατρικής, εκδ. Εξάντας.
- Helen King (μτφρ. Α. Γρηγοριάδου), Ελληνική και Ρωμαϊκή Ιατρική, εκδ. Ενάλιος.
- Antje Krug (μτφρ. Ε. Μανακίδου, Θ. Σαρτζής), Αρχαία Ιατρική – Επιστημονική και θρησκευτική ιατρική στην αρχαιότητα, εκδ. Παπαδήμα.
- Kurt Pollak (μτφρ. Α. Μαυρουδής), Η ιατρική στην αρχαιότητα, εκδ. Παπαδήμα.
- Kenneth Walker, Histoire de la Médecine, marabout Université, 1962.
- Ιστορία της Ιατρικής (Storia della medicina), τ. 1-4, (μεταφρασμένη έκδοση Παπύρου).
- Clifford A. Pickover, The Medical Book, Sterling ed.
- Robert Tjian, Molecular machines that control genes, Scientific American, Feb. 1995.
- Stephen H. Friend and Ronald B. Stoughton, The magic of microarrays, The Frontiers of Biotechnology (in Sc. Am.), Feb. 2002.
- Μεγάλη Ελληνική Εγκυκλοπαίδεια (ΜΕΕ).
- Εγκυκλοπαιδικόν Λεξικόν Ελευθερουδάκη.
- Λεξικά: Δημητράκου, Μπαμπινιώτη, Dorland, Σταματάκου κ.ά.

Γεώργιος Παπαδάκης

Γεννήθηκε στο Καστέλι Ηρακλείου Κρήτης, απεφοίτησε από την Ιατρική Σχολή του Παν/μίου Αθηνών το 1959 και έλαβε την ειδικότητα της Παιδιατρικής στο Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία». Κατά την υπηρεσία του στο εν λόγω νοσοκομείο μετέσχε στην εκπόνηση και δημοσίευση 7 εργασιών σχετικών με παιδιατρικά θέματα.

Το 1965 εγκαθίσταται στο Ηράκλειο, όπου ασκεί ιδιωτικώς την Παιδιατρική και διορίζεται σχολίατρος. Εχρημάτισε: αναπληρωτής νομιάτρου, μέλος του Πειθαρχικού Συμβουλίου του Ιατρικού Συλλόγου Ηρακλείου, μέλος του Διοικητικού Συμβουλίου της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας (1996-1998), ιδρυτικό μέλος και πρώτος πρόεδρος της Παγκρήτιας Παιδιατρικής Εταιρείας (1991-1994).

Το 1966 υποστηρίζει επιτυχώς διδακτορική διατριβή με θέμα: «Η ελευθέρα προλίνη εις το αίμα και τα ούρα κατά την νεογνικήν και παιδικήν ηλικίαν και επί νόσων του κολλαγόνου». Το 1967 δημοσιεύει στην εφημερίδα «Πατρίς» του Ηρακλείου σε 17 διαδοχικές επιφυλλίδες ανάγνωση με θέμα: «Η ευλογία, ο δαμαλισμός και η ιστορία τους» και το 1986 μελέτη στο «Δελτίον Ιατρικής Εταιρείας Ηρακλείου» (τ. IV) με θέμα: «Παρατηρήσεις επί των εμβολιασμών των νηπίων εις την πόλιν Ηρακλείου-Κρήτης». Το 1989 ετιμήθη με το έπαθλο «Γ. Τσαμπούλα» από την ΕΠΕ για την εργασία του «Πα-

ρατηρήσεις επί της υγείας των παιδιών της πόλεως Ηρακλείου κατά την είσοδό τους στο Δημοτικό Σχολείο».

Στη συνεδρία της 26ης/10/1989 της Ακαδημίας Αθηνών, ανακοινώνει -διά του Καθηγητού και Ακαδημαϊκού Νικολάου Ματσανιώτη- εργασία του με θέμα: «Τα αναγνωστικά του Δημοτικού Σχολείου και η συμβολή τους στην αγωγή υγείας τα τελευταία 50 χρόνια», που δημοσιεύεται στον τ. 64 των «Πρακτικών της Ακαδημίας». Το 1991 δημοσιεύει στο «Δελτίο Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Παν/μίου Αθηνών» (τ. 38, 39) μελέτη με τον τίτλο: «Η Υγιεινή του "Γεροστάθη": Ανατομή σχολικού αναγνώσματος». Το 1998 δημοσιεύει στο «Δελτίο Εταιρείας Στήριξης ΑΜΕΑ Κρήτης-τεύχος 10» άρθρο με θέμα «Τα παιδιά με ειδικές ανάγκες» και το 2008, στον τόμο πρακτικών 2ης ημερίδας Ιστορίας της Ελληνικής Παιδιατρικής, ανασκόπηση με θέμα: «Η διάσικυών θεραπεία. Παλαιά και σύγχρονα δεδομένα». Στο «Δελτίο Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Παν/μίου Αθηνών, τ. 58, 62-68» δημοσιεύει (με τον Γ.Ν. Λειβαδά), το 2011, μελέτη με τίτλο: «Η ονοματοθεσία των νόσων και τα ονόματα της γρίπης».

Αδημοσίευτα παραμένουν: 1) «Εμείς και το παιδί μας... άλλοτε και σήμερα», 1983 και 2) «Περιωδυνή την κεφαλήν ίσχει – Η κεφαλαλγία στα ιπποκρατικά κείμενα», 2009.

Ειρήνη Παπαδάκη

Γεννήθηκε στην Αθήνα και απεφοίτησε από την Ιατρική Σχολή του Παν/μίου Αθηνών το 1992. Ειδικεύτηκε στην Αιματολογία στο Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός» Αθηνών. Από το 2002 έως το 2008 εργάστηκε στο Τμήμα Αιμοδοσίας του Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας» Αθηνών ως επιμελήτρια Β΄ και από το 2008 έως το 2016 στην Αιματολογική Κλινική του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι» ως επιμελήτρια Α΄. Από τον Σεπτέμβριο του 2016 υπηρετεί στην πανεπι-

στημιακή Αιματολογική Κλινική του Νοσοκομείου Bretonneau στην πόλη Tours της Γαλλίας (Pr. E. Gyan). Έχει συμμετάσχει στην εκπόνηση και παρουσίαση σε συνέδρια Αιματολογίας στην Ελλάδα και το εξωτερικό περισσότερων από 25 εργασιών με θέματα από την ειδικότητά της. Η συμμετοχή της στη μελέτη «Η ερμηνεία της νόσου – Από τη θεοκρατία στη φιλοσοφία και τα ιπποκρατικά κείμενα» είναι η πρώτη επαφή της με τον χώρο της ιατρικής Ιστορίας.

Φαιτυλκετονουρία (PKU): Μια σύγχρονη προσέγγιση στη θεραπεία της νόσου

Τριανταφυλλιά Σδόγγου¹, Κλεοπάτρα Σούλη², Ευρυδίκη Δρογκάρη¹

¹Μονάδα Ενδογενών Νοσημάτων Μεταβολισμού, Χωρέμιο Ερευνητικό Εργαστήριο, Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

²Διεύθυνση Ενδογενών Μεταβολικών Νοσημάτων, Ινστιτούτο Υγείας Παιδιού, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φαιτυλκετονουρία (PKU) είναι η πιο γνωστή διαταραχή του μεταβολισμού των αμινοξέων. Προκαλείται από αδυναμία παραγωγής τυροσίνης από φαιτυλαλανίνη με αποτέλεσμα την αύξηση της φαιτυλαλανίνης στο πλάσμα. Αυτή η διαταραχή οφείλεται στη μειωμένη δραστικότητα του ενζύμου υδροξυλάση της φαιτυλαλανίνης. Η PKU κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Η διάγνωσή της ξεκινά νωρίς από τις πρώτες ώρες μέσω του νεογνικού screening. Η υπερφαιτυλαλανιναιμία συντελεί στην αδυναμία παραγωγής νευροδιαβιβαστών με αποτέλεσμα την εμφάνιση ψυχοκινητικής υστέρησης, διαταραχών συμπεριφοράς, αυτισμού, ακόμη και ψύχωσης. Η ειδική δίαιτα και τα συμπληρώματα διατροφής και βιταμι-

νών αποτελούν το κλειδί της θεραπείας, ενώ πολύ υποσχόμενος παράγοντας στην αντιμετώπιση φαίνεται ότι στο μέλλον θα αποτελέσει η γονιδιακή θεραπεία. Ωστόσο, η θεραπεία της PKU στηρίζεται σε ορισμένες περιπτώσεις και στη φαρμακευτική αγωγή. Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα ειδικά συμπληρώματα των μεγάλων ουδέτερων αρωματικών αμινοξέων (LNAAs - Large Neutral Molecular Amino Acids) και των γλυκομακροπεπτιδίων (GMP) που συμπληρώνουν την ειδική διατροφή των ασθενών με PKU. Υπάρχει μικρός αριθμός ερευνών που έχουν μελετήσει τα αποτελέσματα της χορήγησης νέων ειδών διατροφής. Μία εξ αυτών είναι η μελέτη που παρουσιάζεται από το Πανεπιστήμιο του Harvard.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: φαιτυλκετονουρία (PKU), υπερφαιτυλαλανιναιμία (HPA), νεογνικό screening (NBS), τετραϋδροπτερίνη (BH4) (sapropterin dihydrochloride), υδροξυλάση φαιτυλαλανίνης PAH, γλυκομακροπεπτιδία (GMP), μεγάλα ουδέτερα αρωματικά αμινοξέα (LNAAs)

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Τριανταφυλλιά Σδόγγου, MD, PhD., Παιδίατρος Ιασώ Παιδών, Επιστημονική Συνεργάτις Μονάδας Ενδογενών Νοσημάτων Μεταβολισμού, Χωρέμιο Ερευνητικό Εργαστήριο, Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία». E-mail: lsdogou@write.me.com, T: 2107467476, K: 6934135413, Θηβών & Παπαδιαμαντοπούλου, T.K. 11527 Γουδή, Αθήνα

Εισαγωγή

Η φαινυλκετονουρία (PKU) είναι το πιο γνωστό νόσημα των ενδογενών διαταραχών μεταβολισμού αμινοξέων. Η διάγνωσή του ξεκινά από τις πρώτες ημέρες ζωής, καθώς ο ανιχνευτικός έλεγχος της νόσου γίνεται με τη μέτρηση του αμινοξέος σε μία σταγόνα αποξηραμένου αίματος σε κάρτα Guthrie (νεογνικό screening, NBS)¹⁻⁵. Θα αναφερθούμε στην τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη διασταυρούμενη μελέτη δύο ειδών διατροφής με γεύματα αμινοξέων και γλυκομακροπεπτιδίων σε ασθενείς με φαινυλκετονουρία. Η έρευνα αυτή έλαβε χώρα στο Πανεπιστήμιο του Harvard από την ομάδα συνεργατών του Harvey Levy⁴³.

Η PKU περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1934 από τον Νορβηγό παθολόγο Asbjörn Fölling, ανίχνευσε κετόνες ούρων σε ασθενή με βαριά νοητική υστέρηση. Το 1934 ο George Jervis στη Νέα Υόρκη μελέτησε ότι το 1-3% ασθενών με νοητική υστέρηση έπασχε από PKU^{1,2}. Ένα χρόνο μετά, ο Lionel Pentrose μελέτησε τον αυτοσωμικό χαρακτήρα της νόσου. Το 1953 περιγράφεται ασθενής με ανεπάρκεια ενζύμου υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης. Στο μέσο της δεκαετίας του 1950 περιγράφεται ασθενής με ανεπάρκεια υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης (PAH), ο οποίος αντιμετωπίστηκε με δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνη που είχε τελικά ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της αναπτυξιακής λειτουργίας ακολουθούμενη από την αντίστοιχη μείωση των επιπέδων Phe στο αίμα από τον Horst Bickel⁷. Δέκα χρόνια αργότερα ο αξιολόγος Robert Guthrie μέτρησε επίπεδα φαινυλαλανίνης σε αποξηραμένη σταγόνα αίματος σε ειδική κάρτα απορροφητική, η οποία μετονομάστηκε σε κάρτα Guthrie, εφαρμόστηκε σε νεογνά προκειμένου να προληφθούν έγκαιρα οι διαταραχές υπερφαινυλαλανιναιμίας και συνεπώς οι ψυχοκινητικές επιπλοκές. Το 1969 ξεκινά η πιλοτικά το νεογνικό πρόγραμμα ανίχνευσης για τη φαινυλκετονουρία από το Ινστιτούτο Υγείας Παιδιού. Ο Woo δέκα χρόνια αργότερα κάνει την πρώτη προσπάθεια να χαρτογραφήσει το γονίδιο 12q23.2 για την ανεπάρκεια ενζύμου PAH, ενώ η τελική αποκρυπτογράφηση ολοκληρώνεται το 1992⁶.

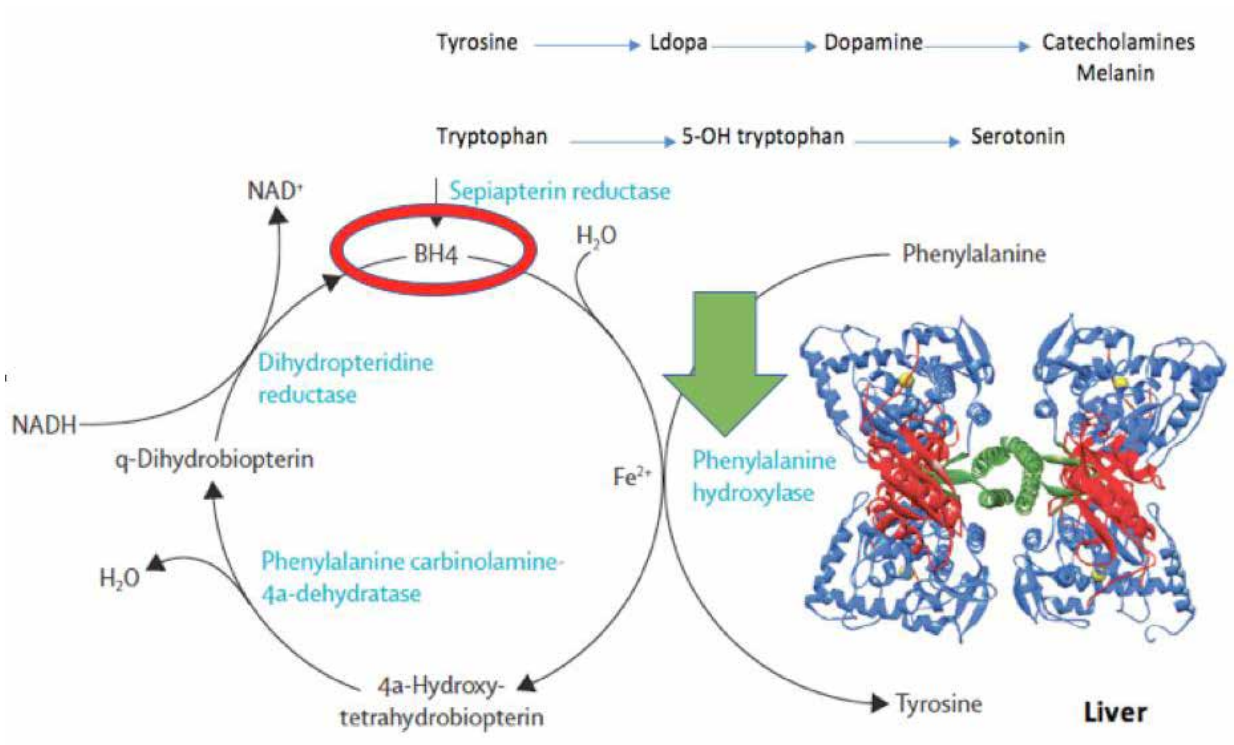
Παθοφυσιολογία

Σχετικά με τη νόσο, υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες διάγνωσης και θεραπείας που ανανεώνονται συχνά, με την τελευταία τον περασμένο Οκτώβριο 2017¹². Στο

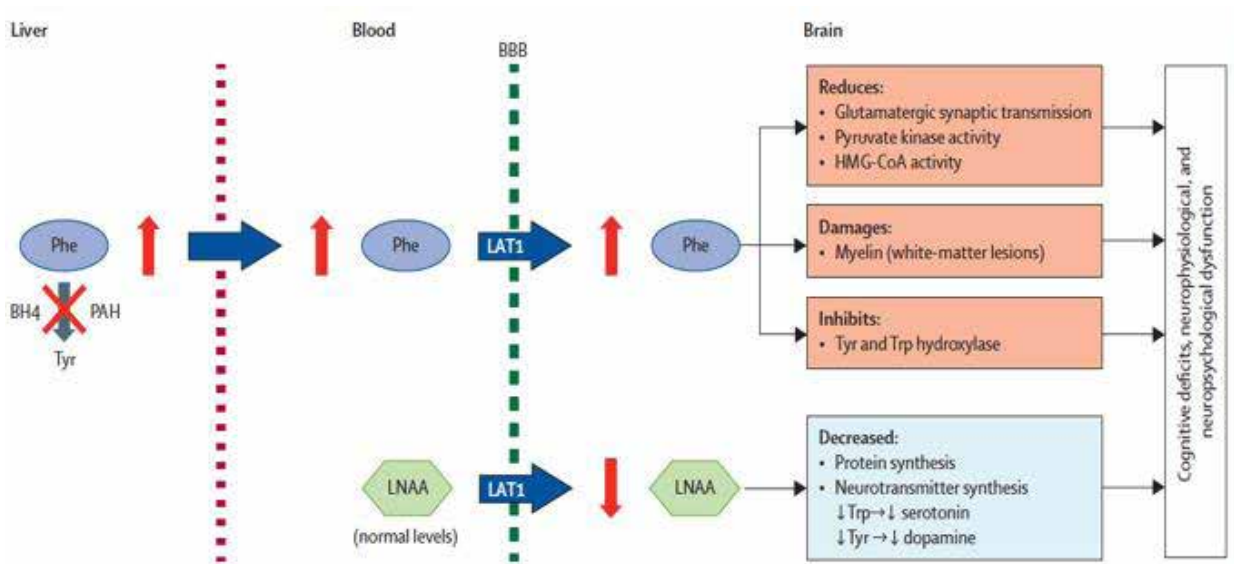
σχήμα 1 φαίνεται η παθοφυσιολογία της νόσου της PKU: Η φαινυλαλανίνη είναι ένα απαραίτητο αρωματικό αμινοξύ, το οποίο μεταβολίζεται στο ήπαρ σε τυροσίνη από το ένζυμο υδροξυλάση Phe (PAH). Απαραίτητο για τη δράση του ενζύμου είναι ο συμπαράγοντας (co-factor) τετραϋδροβιοπερίνη BH4. Ανεπάρκεια PAH και BH4 μπορεί να οδηγήσει σε φαινυλκετονουρία. Κατά τη διάρκεια της υδροξυλίωσης της BH4 μεταβολίζεται σε μια μη ανενεργή πτερίνη μέσω δύο ενζυμικών ενεργειών της qBH2 που ενεργοποιεί την BH4, η οποία δρα ως συμπαράγοντας στην ενεργοποίηση της υδροξυλάσης της τυροσίνης καθώς και της υδροξυλάσης της τρυπτοφάνης προς σχηματισμό της Ldopa και σεροτονίνης αντίστοιχα⁵⁸. Η BH4 αποτελεί συμπαράγοντα ακόμη και στη μονοξειδάση της αλκυγλυκερόλης και νιτρική όξινη συνθετάση προς παραγωγή κιτροουλίνης και γλυκερόλης. Διαταραχές της PAH ή της BH4 μπορεί να οδηγήσουν σε υπερφαινυλαλανιναιμία καθώς και σε μειωμένα επίπεδα τυροσίνης, ντοπαμίνης, μελανίνης, κατεχολαμινών και 5 διυδροξυτρυπτοφάνης. Όταν καταργείται η υδροξυλίωση της Phe σε τυροσίνη, παράγεται φαινυλοπυρουβικό οξύ και οι κετόνες της φαινυλαλανίνης απεκκρίνονται στα ούρα, γνωστοί μεταβολίτες της νόσου. Στο **σχήμα 2** παρουσιάζεται η επίδραση της αυξημένης φαινυλαλανίνης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Στο αίμα και στον εγκέφαλο μεγάλη σημασία έχουν τα μεγάλα ουδέτερα αρωματικά αμινοξέα (Large Neutral Molecular Amino Acids LNAAs), τα οποία είναι τυροσίνη, θρεονίνη, ιστιδίνη, τρυπτοφάνη, λευκίνη, ισολευκίνη, βαλίνη και αργινίνη. Αυτά βοηθούν στην παραγωγή νευροδιαβιβαστών και στην πρωτεϊνοσύνθεση στο ΚΝΣ. Η αυξημένη διαπερατότητα της Phe στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (ΑΕΦ) οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων Phe στον εγκέφαλο με αποτέλεσμα την απομυελίνωση και την αναστολή ενζύμων υδροξυλάση τρυπτοφάνης και τυροσίνης. Επιπλέον, η μειωμένη είσοδος LNAAs οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή τρυπτοφάνης και τυροσίνης με συνέπεια τη μειωμένη παραγωγή σεροτονίνης και ντοπαμίνης. Αυτό έχει επίπτωση στην εμφάνιση ψυχοκινητικών διαταραχών και στην έκπτωση γνωστικής λειτουργίας και ψυχιατρικές εκδηλώσεις.

Βιοχημεία – Γενετική

Η PKU που οφείλεται στην ανεπάρκεια του ενζύμου



Σχήμα 1. Βιοχημεία της φαινυλκετονουρίας. Μεταβολικοί δρόμοι. Van Wegberg et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Oct 12;12(1):162.



Σχήμα 2. Παθοφυσιολογία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε ασθενείς με φαινυλκετονουρία. Van Wegberg et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Oct 12;12(1):162.

υδροξυλάση μεταβιβάζεται κατά τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Όπως περιγράψαμε, το γονίδιο της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης εδράζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 12. OMIM: 261600, Cytogenetic locations: 12q23.2. Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωρισθεί πολυάριθμες μεταλλάξεις, περισσότερες από 1.000 στην Ευρώπη. Στη Βόρεια Ευρώπη η R408W μετάλλαξη έχει βρεθεί στο 30% των ασθενών με PKU, ενώ η R243Q μετάλλαξη στο 13%. Η συχνότητα στην Ελλάδα ανέρχεται 1/10.000 γεννήσεις (1:18.000 κλασική μορφή και 1:12.000 ήπια μορφή. Στην Ιαπωνία 1:600.000 και στην Τουρκία 1:4.200 γεννήσεις. Στις μουσουλμανικές χώρες λόγω της ενδογαμίας η συχνότητα της νόσου είναι πιο μεγάλη. Η νόσος που συνδέεται με την ανεπάρκεια ενζύμων που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση της ΒΗ4 όπως προαναφέρθηκε (άτυπη PKU) είναι σπάνια και αφορά μόλις το 1-3% των νεογνών με PKU^{5,10,11}.

Φαινότυποι PKU

Η υπερφαινυλαλανιαιμία (HPA) μπορεί να είναι πρωτοπαθής και δευτεροπαθής. Η πρωτοπαθής από κληρονομικά αίτια όπως: α) κλασική PKU (από ανεπάρκεια υδροξυλάσης φαινυλαλανίνης PAH), β) PKU από ΒΗ4 ανεπάρκεια (άτυπη PKU) σπάνια (1-3% των νεογνών), γ) ανεπάρκεια της ρεδουκτάσης (1-3% των νεογνών HPA). Η δευτεροπαθής υπερφαινυλαλανιαιμία (HPA) προκύπτει από παρεντερική διατροφή, από λοίμωξη, θεραπεία με αντιβιοτική αγωγή, αλλά και σε πολυδύναμη κύηση⁹.

Την φαινυλοκετονουρία από ανεπάρκεια PAH την κατατάσσουμε με βάση τις τιμές της Phe στη νεογνική ηλικία τη στιγμή της πρωτοδιάγνωσης. Οι φυσιολογικές τιμές στη νεογνική περίοδο είναι 60-71 $\mu\text{mol/l}$ ⁹.

1. Κλασική PKU (ανεπάρκεια PAH): Phe >1200 $\mu\text{mol/L}$

2. Υπερφαινυλαλανιαιμία HPA ή αλλιώς ήπια PKU με τιμές 600 $\mu\text{mol/L}$ >Phe< 1200 $\mu\text{mol/L}$. Εμπεριέχουν την παλιά κατάταξη

α. Διάμεση PKU: 900 $\mu\text{mol/L}$ >Phe< 1200 $\mu\text{mol/L}$

β. Ήπια PKU: 600 $\mu\text{mol/L}$ >Phe< 900 $\mu\text{mol/L}$

3. Ήπια Υπερφαινυλαλανιαιμία MHP: Phe<600 $\mu\text{mol/L}$

Ασθενείς με κλασική PKU χωρίς θεραπεία κατά τη διάρκεια της βρεφικής και νηπιακής ηλικίας εμφανίζουν ανοιχτόχρωμα μαλλιά, δέρμα και ίριδα σε σύγκριση με

τους γονείς, επίμονο έκζεμα (20-40%), τρόμο (30%), βρεφικούς σπασμούς (25%). Οι ανωτέρω εκδηλώσεις οφείλονται στο ότι η φαινυλαλανίνη δεν μεταβολίζεται σε τυροσίνη, καθώς και στην παρουσία των τοξικών μεταβολιτών που παράγονται από παράπλευρες μεταβολικές οδούς που περιγράφεται ότι επιδρούν βλαβερά στο ΚΝΣ. Στους ασθενείς με κλασική PKU παρατηρείται μείωση των νευροδιαβιβαστών μελανίνης (μειωμένων επιπέδων του αμινοξέος τυροσίνης), που είναι και χαρακτηριστικό της νόσου.

Μπορούν να εμφανίσουν εμέτους, ευερεθιστότητα, μικροκεφαλία, υπερκινητικότητα, ψυχοκινητική καθυστέρηση, αθέτωση και αταξία. Πολύ σημαντικές εκδηλώσεις είναι οι διαταραχές συμπεριφοράς και η επιθετικότητα, η ψύχωση και ο αυτισμός. Επιπλέον, το ΗΕΓ στους ασθενείς αυτούς παρουσιάζει υφαρρυθμία (80%), η MRI εγκεφάλου λευκοδυστροφία και απομυελινωτικές βλάβες, και τα ούρα ιδιάζουσα οσμή λόγω απέκκρισης φαινυλοκετονών¹³⁻¹⁵.

Διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου δύναται να ξεκινήσει την 3η ημέρα ζωής, όταν το νεογνό έχει σιτιστεί επαρκώς, μέσω του νεογνικού screening (NBS). Στην κάρτα γίνεται προσδιορισμός του αμινοξέος φαινυλαλανίνης (Phe). Όταν η Phe βρεθεί μεγαλύτερη από 71 $\mu\text{mol/L}$ (ή >1,7 mg/dl), τότε επαναλαμβάνεται δύο φορές η μέτρηση του αμινοξέος σε κάρτα Guthrie και ακολουθεί ποσοτικός προσδιορισμός αμινοξέων πλάσματος (Phe, Tyr)⁸. Αξιολογείται ο λόγος Phe/Tyr όπου σε PKU είναι μεγαλύτερος του 2. Η αξιολόγηση του ηλικίου Phe/Tyr είναι ένα από τα σοβαρά κριτήρια της διάγνωσης της νόσου. Με την υποψία της διάγνωσης της PKU ακολουθεί έλεγχος γονοτύπου. Εδώ αξίζει να σημειωθεί ότι σε νεογνά που μετρήθηκε το αμινοξύ την 1η ημέρα ζωής πρέπει να μετράται πάλι την 1η βδομάδα ζωής. Επιπλέον, σε μαιευτήρια που δίδεται εξιτήριο πριν από τη λήψη της κάρτας Guthrie, πρέπει να μετράται μετά την 3η ημέρα ζωής, αφού έχει σιτιστεί πλήρως με μητρικό ή με τροποποιημένο γάλα⁴.

Μετά την παθολογική τιμή της φαινυλαλανίνης ξεκινά η διαφορική διάγνωση της νόσου με νοσήματα που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση της Phe, όπως περιγράφησαν παραπάνω. Γίνεται φόρτιση με τετραϋδροβιοπτερίνη ΒΗ4 σε νεογνά με δόση 20mg/kg/day για

1 ημέρα και μετράται η Phe σε 4-8-12-24 ώρες χωρίς αλλαγή διατροφής νεογνού. Παράλληλα, γίνεται καταγραφή πτερινών στο αίμα και στα ούρα. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της φόρτισης είναι η ακόλουθη: Όταν έχουμε τιμές Phe 60-71 $\mu\text{mol/L}$, τότε υπάρχει ανεπάρκεια BH4 και ξεκινά η μέτρηση νευροδιαβιαστών στο ENY. Αν η συγκέντρωση της Phe μειώνεται κατά 30% τότε ο ασθενής πάσχει από PKU «ευαίσθητη» στην BH4^{8,9}. Αν η Phe παραμένει αμετάβλητη, τότε ο παιδί έχει κλασική PKU. Επιπλέον, μετράται η δραστηριότητα της ρεδοκτάσης της βιοπερίνης (DHR), που όπως περιγράφηκε βρίσκεται στο μεταβολικό δρόμο της BH4 και αφορά παιδιά με ανεπάρκεια ρεδοκτάσης^{16,17}.

Θεραπεία

Η θεραπευτική παρέμβαση είναι άμεση και ξεκινά από 7η-20ή ημέρα ζωής. Σε ανεπάρκεια BH4, χορηγείται τετραϋδροβιοπερίνη BH4. Όταν η PKU είναι ευαίσθητη στην BH4, το παιδί λαμβάνει BH4 και ειδική διατροφή. Στην κλασική PKU, η θεραπεία είναι διαιτητική αγωγή. Ο στόχος της θεραπείας είναι να μειωθούν τα επίπεδα της Phe στο αίμα και αυξηθούν τα επίπεδα της Tyr με αποτέλεσμα την παραγωγή νευροδιαβιαστών προκειμένου να προληφθούν ή να μειωθούν οι ψυχοκινητικές διαταραχές. Ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας της PKU είναι ότι η ειδική διατροφή θα πρέπει να χορηγείται διά βίου, ιδίως στα θήλαα άτομα.

Για την αντιμετώπιση της φαινυλκετονουρίας έχουν θεσπιστεί ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες τον περασμένο Οκτώβριο ανανεώθηκαν¹². Έτσι σε ασθενείς με PKU με τιμές Phe μικρότερες από 360 $\mu\text{mol/L}$ δεν δίνουμε θεραπεία και παρακολουθούμε απλά. Σε ασθενείς με τιμές Phe μεταξύ 360-600 $\mu\text{mol/L}$ γίνεται παρακολούθηση και θεραπεία μέχρι την ηλικία των 12 ετών με στόχο η Phe να μειωθεί σε επίπεδα 120-360 $\mu\text{mol/L}$. Οι ασθενείς αυτοί όταν φτάσουν την ηλικία των 12 ετών θα πρέπει να συνεχίζουν να παρακολουθούνται με έναν πιο «ελαστικό στόχο» τιμών Phe μεταξύ 120-600 $\mu\text{mol/L}$. Όταν οι ασθενείς έχουν τιμές Phe μεγαλύτερες των 600 $\mu\text{mol/L}$, τότε θα πρέπει να θεραπεύονται διά βίου¹².

Όσον αφορά στους ενήλικες ασθενείς με PKU, η παρακολούθησή τους πρέπει να είναι διαρκής προς αποφυγή κινδύνων. Μέλλουσες μητέρες με PKU, «μητρική PKU», είναι αναγκαίο να θεραπεύονται διαιτητικά με

στόχο η Phe να κυμαίνεται ανάμεσα 120-360 $\mu\text{mol/L}$ τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της κύησης. Χρειάζεται ωστόσο προσοχή για τις πολύ αυστηρές δίαιτες στη διάρκεια της κύησης, διότι όταν η Phe μειώνεται λιγότερο από 120 $\mu\text{mol/L}$, αυξάνεται ο κίνδυνος για πρωτεϊνική ανεπάρκεια στη διάρκεια της οργανογένεσης. Πριν από 30 ακριβώς χρόνια μελετήθηκε από την κ. Δρογκάρη και συνεργάτες της η μητρική PKU, όπου διαπιστώθηκε πόσο κακή επίδραση έχει στην οργανογένεση του εμβρύου η αύξηση των τιμών Phe της μητέρας. Κάθε 100 $\mu\text{mol/L}$ προκαλούσε 1cm μείωση της περιμέτρου κεφαλής, ανεξάρτητα από το αν το έμβρυο είναι ετεροζυγώτης ή πάσχον^{12,19-21}.

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα νεογνά που γεννιούνται από μητέρες με PKU οι οποίες δεν υποβάλλονται σε ειδική δίαιτα έχουν κατά κανόνα μικρό βάρος γέννησης, μικροκεφαλία, πνευματική καθυστέρηση και λιγότερο συχνά συγγενή καρδιοπάθεια και άλλες συγγενείς διαταραχές. Ακόμη αναφέρεται υψηλό ποσοστό αυτομάτων αποβολών. Τονίζεται ότι για την αποφυγή των ανωμαλιών στο έμβρυο, θα πρέπει η κύηση να είναι προγραμματισμένη ώστε η σύλληψη και η ανάπτυξη του εμβρύου να γίνουν σε περιβάλλον φυσιολογικών επιπέδων Phe.

Η διαιτητική ρύθμιση και η συνέπεια της μέλλουσας μητέρας σε αυτήν έχουν πολύ μεγάλη σημασία για τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου¹⁹. Σε κάθε έγκυο PKU πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα της Phe ανά βδομάδα και να γίνεται πλήρης βιοχημικός έλεγχος ώστε να αποδεικνύεται ότι το διαιτολόγιό της είναι επαρκές^{20,21}. Ο τακτικός έλεγχος περιλαμβάνει γενική αίματος και αμινοξέα, επίπεδα τυροσίνης, ιχνοστοιχεία, βιταμίνες B12 και D, φυλλικό οξύ και φερριτίνη, ολικά λευκώματα και αλβουμίνη ορού. Στενή συνεργασία απαιτείται μεταξύ του ειδικού ιατρού για τα μεταβολικά νοσήματα και του μαιευτήρα-γυναικολόγου της μέλλουσας μητέρας^{18,19}.

Σε κάθε ασθενή με PKU, είτε είναι παιδί είτε ενήλικας – έγκυος, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος αναιμίας, μεταβολισμού ασβεστίου, ιχνοστοιχείων, αύξησης, ανάπτυξης και ψυχοκινητικής εξέλιξης, καθώς επίσης τακτικός έλεγχος γνωστικού επιπέδου και μαθησιακής ικανότητας^{18,20-23}.

Διαιτητική ρύθμιση

Ο στόχος της διατροφής στην PKU από έλλειψη PAH εί-

να να μειωθούν τα επίπεδα της Phe στο αίμα ώστε να αποφευχθούν οι ψυχοκινητικές διαταραχές^{22,23}. Η δίαιτα εφαρμόζεται με οδηγίες από ειδικά κέντρα και πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατόν συντομότερο τις πρώτες ημέρες ζωής (ιδεωδώς 7η-20ή) αφού τεκμηριωθεί η διάγνωση. Για την κάλυψη των αναγκών σε πρωτεΐνες χρησιμοποιούνται ειδικά ιδιοσκευάσματα που δεν περιέχουν ή περιέχουν μικρά ποσά Phe. Στόχος είναι να διατηρούνται επίπεδα Phe, όπως αναφέρεται πιο πάνω, σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές οδηγίες. Η διαίτα συνεχίζεται διά βίου^{23,24}. Η θεραπεία συνίσταται στον περιορισμό του βασικού αμινοξέος της φαινυλαλανίνης με τη μείωση της πρόσληψης φυσικών πρωτεϊνών με ταυτόχρονη χορήγηση σκευασμάτων που περιέχουν L-αμινοξέα ελεύθερων Phe και είναι εμπλουτισμένα σε τυροσίνη (Tyr), αμινοξέα, βιταμίνες, ιχνοστοιχεία²⁵⁻²⁷. Παράλληλα χορηγούνται ειδικά τροποποιημένα τρόφιμα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη απαραίτητα για τη θερμιδική κάλυψη (special low protein foods), όπως ψωμί μακαρόνια και μπισκότα χαμηλής περιεκτικότητας σε φαινυλαλανίνη^{12,28,29}. Η συχνή παρακολούθηση συμβάλλει στην ομαλή αύξηση και ανάπτυξη του παιδιού ώστε να εναρμονίζεται η διατροφή κάθε φορά με τις ανάγκες του τρόπου ζωής του ασθενούς.

Χρειάζεται προσοχή ώστε να παρέχεται επαρκής ποσότητα φαινυλαλανίνης, καθότι η Phe αποτελεί απαραίτητο αμινοξύ, συμβάλλοντας στην παροχή ενέργειας στον οργανισμό διότι προλαμβάνει τον καταβολισμό στους ιστούς, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε ορισμένες περιπτώσεις σε αυξημένες συγκεντρώσεις φαινυλαλανίνης στο πλάσμα²⁷.

Όσον αφορά στον μητρικό θηλασμό, το μητρικό γάλα έχει μικρότερη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη, άρα και σε Phe. Στα θηλάζοντα βρέφη με υπερφαινυλαλανιμία χορηγούνται τροποποιημένα γάλατα ελεύθερα Phe με τη σύγχρονη χορήγηση μητρικού γάλακτος αν η ανεπάρκεια της PΑΗ το επιτρέπει, ενώ στην κλασική μορφή της νόσου διακόπτεται ο μητρικός θηλασμός. Στα μη θηλάζοντα βρέφη δίδεται γάλα με την απαραίτητη ποσότητα Phe ανάλογα πάντοτε με την ανεπάρκεια της PΑΗ και αν χρειάζεται συμπλήρωμα με ειδικό σκεύασμα φτωχού σε Phe^{12,30-35}.

Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Όπως προαναφέρθηκε, σε ανεπάρκεια ΒΗ4 χορηγεί-

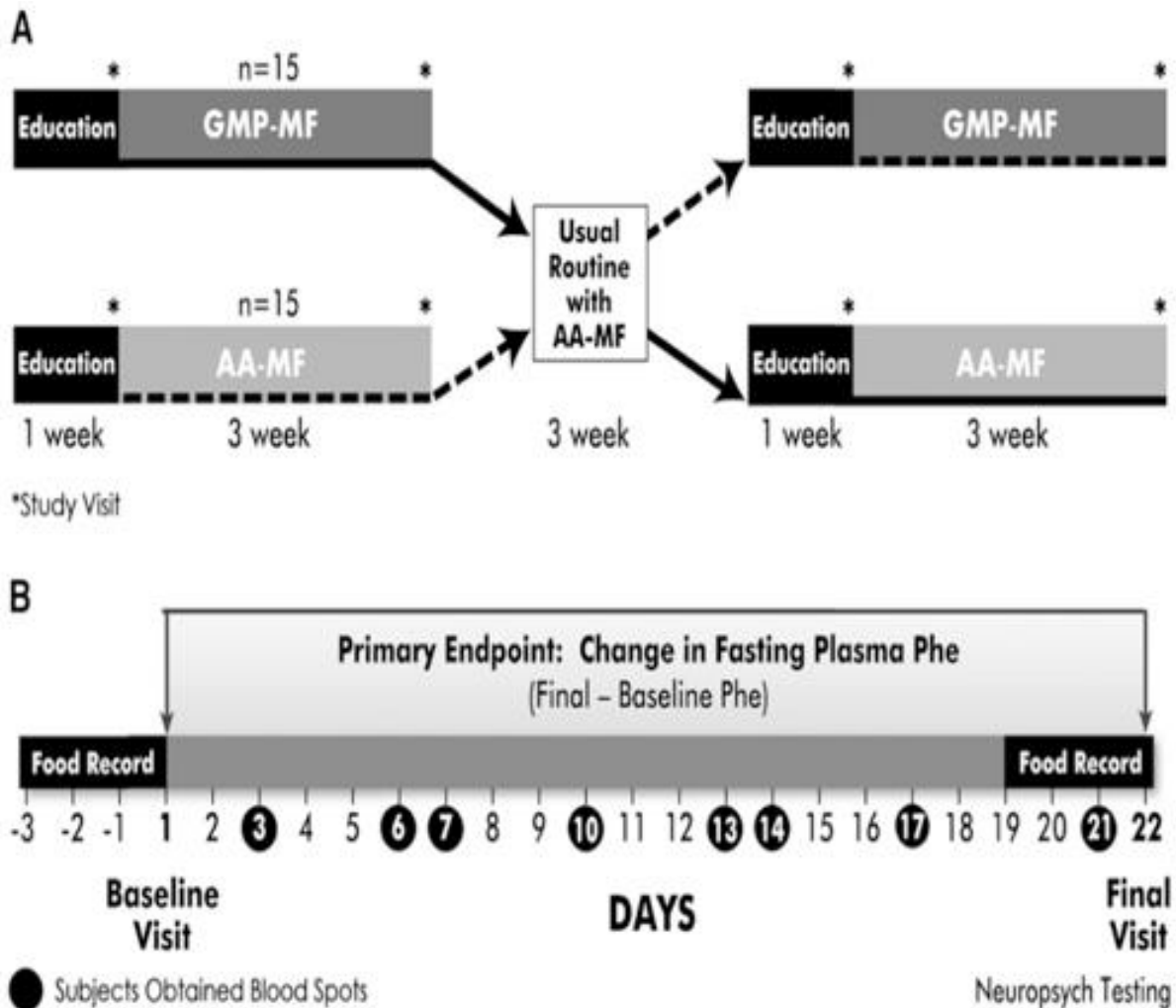
ται ως φαρμακευτική θεραπεία το Kuvan: sapropterin dihydrochloride που είναι μια συνθετική ουσία της τετραϋδροβοιοπτερίνης ΒΗ4 (συνθετικό ανάλογο της ενεργού 6R-ισομορφή της ΒΗ4). Χορηγείται ακόμη και σε παιδιά <4 ετών με δοσολογία: 5-20 mg/kg/D εφάπαξ ημερησίως. Η ανταπόκριση του Kuvan στην PKU είναι ανάλογη με τον γονότυπο του ασθενούς. Ενώ πλέον δίδεται, με βάση τις ευρωπαϊκές οδηγίες, σύσταση να δοκιμάζεται η χορήγησή του σε όλους τους ασθενείς με όφελος βελτίωσης τιμών Phe μετά από φόρτιση 2 ημερών τουλάχιστον^{12,17,50}.

Νεότερες απόψεις στη θεραπεία

Άλλη θεραπευτική παρέμβαση στη νόσο της PKU είναι η χορήγηση των μεγάλων ουδέτερων αρωματικών αμινοξέων (LNAA - Large Neutral Molecular Amino Acids) και των γλυκομακροπεπτιδίων (GMP)^{12,24,36-45,59}.

Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια ρύθμισης επιπέδων Phe με διάφορα σκευάσματα με ή και χωρίς τη σύγχρονη διαιτητική αγωγή. Ένα σκεύασμα υπό μελέτη είναι το ένζυμο λύαση της φαινυλαλανίνης (phenylalanine ammonia lyase, PAL). Το PAL ένζυμο έχει χηλική δράση. Ξεκίνησε η εφαρμογή του πειραματικά σε επίμυες, όπου τελικά οδήγησε σε μείωση των επιπέδων της Phe. Σε ασθενείς με PKU βρίσκεται σε στάδιο III κλινικο-εργαστηριακής μελέτης όπου οι δόσεις είναι επαναλαμβανόμενες. Η δράση του οφείλεται στην αλυσίδα του (PEG polyethylene glycol polymer) που οδηγεί στη συσσώρευση της φαινυλαλανίνης, με αποτέλεσμα να παράγεται και να απεκκρίνεται από τους νεφρούς ως trans-κιναμινικό και ιππουρικό οξύ ώστε να αποφεύγεται η οποιαδήποτε βλάβη στον οργανισμό των ασθενών. Το ένζυμο χορηγείται υποδόρια με δοσολογία 0,1mg/kg ανά δόση. Φαίνεται ότι είναι πολλά υποσχόμενος παράγοντας για τη μείωση των επιπέδων της Phe, αλλά δυστυχώς δεν έχουμε αρκετά δεδομένα για την εφαρμογή του⁵⁰⁻⁵³.

Επιπρόσθετα, η γονιδιακή θεραπεία (gene therapy) είναι η πλέον ελπιδοφόρος και τελική θεραπευτική αντιμετώπιση της PKU. Ο τρόπος δράσης οφείλεται στους μεταφορείς γονιδίων PΑΗ, οι οποίοι σε συνέργεια με μικρά μόρια φορέων αδενοϊού (adeno-associated viruses vectors, AAVs) προσκολλώνται στο ήπαρ και στους μυς. Οι μέχρι τώρα έρευνες έχουν γίνει σε επίμυες, ωστόσο χρειάζεται περαιτέρω έρευνα σε ασθενείς με τη νόσο,



Σχήμα 3. Μεθοδολογία τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης διασταυρούμενης μελέτης με 2 είδη διατροφής. Ney DM et al. *Am J Clin Nutr.* 2016;104:334-345.

πριν την υιοθέτησή της ως τελικής θεραπευτικής αντιμετώπισης της PKU⁵⁷.

Μελέτη GMP – Αμινοξέων ελεύθερων Phe

Όπως αναφέρθηκε, πολύ σημαντική για την αξιολόγηση της διαιτητικής θεραπείας ασθενών με PKU είναι η τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη διασταυρούμενη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστήμιο του Harvard, όπου αξιολόγησε δύο είδη διατροφής με γεύματα αμινοξέων και γλυκομακροπεπτιδίων σε ασθενείς με φαινυλκετονουρία⁴³. Ο στόχος της ανάλυσης ήταν να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των

δύο ειδών διατροφής σε ασθενείς με PKU, αυτή της διατροφής με ουδέτερων αμινοξέων ελεύθερης Phe (AA-MFs) και των γλυκομακροπεπτιδίων μειωμένης Phe (GMP-MFs). Με κοινό παράγοντα οι τροφές των 2 ομάδων να έχουν την ίδια περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες.

Τα αρωματικά αμινοξέα με μεγάλο μοριακό βάρος (MB) φαίνεται ότι ενεργούν ευεργετικά σε εφήβους και ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι βρίσκονται κάτω από «χαλαρή» δίαιτα. Τα αμινοξέα αυτά είναι επίσημα γνωστά με την ονομασία μεγάλα ουδέτερα αρωματικά αμινοξέα (Large Neutral Molecular Amino Acids LNAAs), τα οποία είναι τυροσίνη, θρεονίνη, ιστιδίνη, τρυπτοφάνη,

Χαρακτηριστικά	AA s	GMPs
Βελτιωμένη γεύση / λήψη	-	+
Αύξηση αισθήματος κορεσμού	-	+
Ρύθμιση της μεταγευματικής γλυκόζης	-	+
Αμινοξέα (θρεονίνη, ισολευκίνη) δρουν ανταγωνιστικά, εμποδίζουν είσοδο Phe στο ΑΕΦ	+	++
Μειωμένη απορρόφηση Phe από το πεπτικό	-	+
Προβιοτικές ιδιότητες	-	+
Μειωμένη νεφρική επιβάρυνση	-	+
Καρνιτίνη	+	-
Οστεοπόρωση	+	?

Πίνακας 1. Σύγκριση δύο σκευασμάτων διατροφής που χρησιμοποιούνται για διαιτητική αντιμετώπιση της φαινυλκετονουρίας: ουδέτερα αμινοξέα ελεύθερης σε συγκέντρωση Phe (AA-MFs) και γλυκομακροπεπτίδιο μειωμένης Phe (GMP-MFs). MacDonald A et al. *Mol Genet Metab.* 2011;104 Suppl:S10-8. Manta-Vogli PD Schulpis KH. *J Acad Nutr Diet.* 2017 Jul 26.

λευκίνη, ισολευκίνη, βαλίνη και αργινίνη^{12,24,59}. Ο τρόπος δράσης των LNAs είναι ο κορεσμός των «μεταφορέων» αμινοξέων του ΑΕΦ όπως παρουσιάζεται στο **σχήμα 2**. Μεγάλη σημασία έχει η παρουσία της τυροσίνης, η οποία είναι προδρομικό αμινοξύ για τη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών, καθώς και της τρυπτοφάνης για την παραγωγή της σεροτονίνης, που ενοχοποιείται για την εμφάνιση της κατάθλιψης των ασθενών με PKU^{54,59}.

Τα γλυκοπεπτίδιο (GMP) είναι ένα φυσικό προϊόν επεξεργασμένου τυρόγαλου^{37,41,42}. Η επεξεργασμένη μορφή εμπεριέχει χαμηλή περιεκτικότητα στη Phe και υψηλή περιεκτικότητα στα άλλα αμινοξέα³⁸, έχει επίσης προβιοτικές ιδιότητες³⁹. Το γλυκοπεπτίδιο εμπεριέχει όλα τα αμινοξέα τα οποία είναι απαραίτητα για τη ρύθμιση της νόσου όπως: αργινίνη, ιστιδίνη, λυσίνη, τρυπτοφάνη, τυροσίνη και θρεονίνη⁵². Οι συγκεντρώσεις των αμινοξέων ισολευκίνη και θρεονίνη στο GMP είναι 2 έως 3 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με εκείνες που βρίσκονται σε άλλες διατροφικές πρωτεΐ-

νες⁴⁰. Η θρεονίνη βοηθά να μειωθεί η απορρόφηση της Phe από το πεπτικό. Ήδη το σκεύασμα αυτό κυκλοφορεί σε τουλάχιστον 4-5 χώρες στην Ευρωπαϊκή Ένωση, όπως επίσης στις ΗΠΑ και τον Καναδά.

Η μελέτη ξεκίνησε με μεγαλύτερο πληθυσμό, όμως στην πορεία της έρευνας ο πληθυσμός μειώθηκε λόγω κακής συμμόρφωσης και άλλων προβλημάτων του τρόπου ζωής των ασθενών όπως φάνηκε στη πορεία. Έτσι ο πληθυσμός που ακολούθησε τη μελέτη ήταν 30 ασθενείς (15-49 ετών) με PKU: 20 με κλασική PKU και 10 με ήπια PKU. Οι ασθενείς αυτοί μοιράστηκαν τυχαίοι σε δύο πληθυσμούς και κατανάλωσε κάθε πληθυσμός για 3 εβδομάδες 1 από τις 2 δίαιτες διαδοχικά με τυχαία επιλογή. Με την εξέλιξη της μελέτης έγινε μέτρηση αμινοξέων πλάσματος και νευροψυχολογική αξιολόγηση, **σχήμα 3**.

Τα αποτελέσματα μελέτης έδειξαν ότι οι πρωτεΐνες των GMPs παρείχαν αυξημένη παροχή ενέργειας στους ασθενείς. Οι ομάδες των ασθενών είχαν πολύ μεγαλύ-

τερη συμμόρφωση να συνεχίσουν GMPs σε σύγκριση με τα AAs. Ενώ η διαίτα GMP-MFs προκαλούσε λιγότερη πείνα και ήταν πιο ανεκτή από το πεπτικό.

Συγκρίνοντας τα δύο σκευάσματα διατροφής στον **πίνακα 1**, είναι εμφανές ότι τα GMPs έχουν βελτιωμένη γεύση και ευκολία στη λήψη τους και αυξάνουν το αίσημα κορεσμού, ενώ ρυθμίζεται καλύτερα η μεταγευματική γλυκόζη, αλλά και η νεφρική επιβάρυνση είναι μειωμένη. Παράλληλα, φαίνεται ότι καρνιτίνη παρέχεται μόνο από τα AAs, ενώ οστεοπόρωση έχει βρεθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν αμινοξέα.

Συμπεράσματα

Τα GMPs είναι πολλά υποσχόμενος τρόπος διατροφικής αντιμετώπισης και παρατηρείται καλύτερη αποδοχή και συμμόρφωση από τους ασθενείς. Τα GMPs στην παρούσα δομή χρειάζεται να τροποποιηθούν ώστε να

μειωθεί η μικρή ποσότητα Phe που έχουν ως φυσικό προϊόν και που ουσιαστικά είναι το μειονέκτημά τους και να εμπλουτιστεί η ποσότητα Tyr και καρνιτίνης που διαθέτουν. Είναι απαραίτητο να γίνει έρευνα σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και με μεγαλύτερη χρονική διάρκεια.

Γενικότερα οι ασθενείς με PKU πλέον έχουν πολύ καλή ρύθμιση σε συνεργασία των παιδιάτρων ειδικών για μεταβολικά νοσήματα, διαιτολόγων, ψυχολόγων και νευρολόγων⁵⁷. Η αλληλένδετη συνεργασία και η συνεχής παρακολούθηση αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στην αύξηση του προσδόκιμου ζωής και στη μείωση της θνησιμότητας των ασθενών με PKU. Παράλληλα, η βελτίωση του προτύπου ανίχνευσης (νεογνικό screening) αλλά και η πρόοδος της Δημόσιας Υγείας για την πρόληψη των νοσημάτων βοήθησε πολύ στην παρακολούθηση και την εξέλιξη της νόσου. ■

Phenylketonuria (PKU): A modern aspect of treatment

Triantafyllia Sdogou¹, Kleopatra Schulpi², Euridiki Drogari¹

¹Unit for Metabolic Disorders, Choremio Research Institute, First Department of Pediatrics School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Agia Sofia" Children's Hospital, Greece

²Inborn Errors of Metabolism Department, Institute of Child Health, "Agia Sofia" Children's Hospital, Athens, Greece

Phenylketonuria (PKU) is the most well-known disorder of amino acid metabolism. This disorder inhibits the metabolism of tyrosine from phenylalanine and lead to elevated plasma phenylalanine. PKU is caused by the deficiency of the liver enzyme phenylalanine hydroxylase (PAH) which is the main enzyme that produce tyrosine. PKU is inherited with a recessive autosomal trait. The disorder is diagnosed early by neonatal screening, measuring phenylalanine in blood spots of neonates. Hyperphenylalaninemia inhibits the produce of neurotransmitters. This could lead to mental retardation, behavioural disorders, autism

and psychosis. Special dietary (low Phe diet), medical foods (Phe free) and vitamins are the key of the treatment. However, PKU treatment is sometimes based on medication. In the future gene therapy could be a promising factor of treatment this metabolic disorder. In recent years, special supplements such as large neutral molecular amino acids (LNAAs) and glycomacropeptide (GMPs) are very important for the specific nutrition of PKU patients. There are only few studies that have observed the effects and the quality of life of the new nutrition supplements, one of them is the study that we present from Harvard University.

KEY WORDS: phenylketonuria (PKU); hyperphenylalaninemia (HPA); newborn screening (NBS); (BH4) saptopterin dihydrochloride; phenylalanine hydroxylase (PAH); glycomacropeptide (GMP); Large Neutral Molecular Amino Acids) (LNAAs)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- De Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud DJ, van Spronsen FJ. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Mol Genet Metab* 2010; 99 (suppl 1): S86–89.
- Blau N, Shen N, Carducci C. Molecular genetics and diagnosis of phenylketonuria: state of the art. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014 Jul;14(6):655–71.
- Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 430–38.
- Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet* 2010;376: 1417–27.
- Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, Mitchell J, Smith WE, Thompson BH, Berry SA; American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutics Committee. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014 Feb;16(2):188–200.
- Bickel H, Gerrard AJ, Hickman EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet*. 1953;2:812–819.
- Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963;32:338–343.
- Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. *Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill; 2007.
- Blau N, van Spronsen FJ (2014) Disorders of phenylalanine and tetrahydrobiopterin metabolism. In Blau N, Gibson KM, Dionisi-Vici C (eds.) *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and follow up of Inherited Metabolic Diseases*. New York: Springer pp3–21.
- Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Hum Mutat*. 2016 Jun;37(6):508–15. doi: 10.1002/humu.22980. Epub 2016 Mar 18. Review.
- Feillet F, van Spronsen FJ, MacDonald A, et al. Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria. *Pediatrics* 2010;126: 333–41.
- van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Giżewska M, Huijbregts SC, Kearney S, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, van Rijn M, Trefz F, Walter JH, van Spronsen FJ. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Oct 12;12(1):162. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2.
- Pérez-Dueñas B, Valls-Solé J, Fernández-Alvarez E, Conill J, Vilaseca MA, Artuch R, Campistol J. Characterization of tremor in phenylketonuric patients. *J Neurol*. 2005 Nov;252(11):1328–34. Epub 2005 Jul 5.
- Anwar MS, Waddell B, O'Riordan J. Neurological improvement following reinstitution of a low phenylalanine diet after 20 years in established phenylketonuria. *BMJ Case Rep*. 2013 Jul 12;2013.
- Rubin S, Piffer AL, Rougier MB, Delyfer MN, Korobelnik JF, Redonnet-Vernhet I, Marchal C, Goizet C, Mesli S, Gonzalez C, Gin H, Rigalleau V. Sight-threatening phenylketonuric encephalopathy in a young adult, reversed by diet. *JIMD Rep*. 2013;10:83–5.
- van Spronsen FJ, Huijbregts SC, Bosch AM, Leuzzi V. Cognitive, neurophysiological, neurological and psychosocial outcomes in early-treated PKU-patients: a start toward standardized outcome measurement across development. *Mol Genet Metab* 2011; 104 (suppl): S45–51.
- Lindner M, Gramer G, Garbade SF, Burgard P. Blood phenylalanine concentrations in patients with PAH-deficient hyperphenylalaninaemia off diet without and with three different single oral doses of tetrahydrobiopterin: assessing responsiveness in a model of statistical process control. *J Inherit Metab Dis*. 2009 Aug;32(4):514–22.
- Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Mol Genet Metab* 2010; 101: 99–109.
- Drogari E1, Smith I, Beasley M, Lloyd JK. Timing of strict diet in relation to fetal damage in maternal phenylketonuria. An international collaborative study by the MRC/DHSS Phenylketonuria Register. *Lancet*. 1987 Oct 24;2(8565):927–30.
- Platt LD, Koch R, Hanley WB, et al. The international study of pregnancy outcome in women with maternal phenylketonuria: report of a 12-year study.
- Koch R, Trefz F, Waisbren S. Psychosocial issues

- and outcomes in maternal PKU. *Mol Genet Metab* 2010; 99 (suppl 1): S68–74. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 326–33.
22. Haberle J, Boddaert N, Burlina A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 32.
 23. Van Spronsen FJ, Burgard P. The truth of treating patients with phenylketonuria after childhood: the need for a new guideline. *J Inher Metab Dis* 2008; 31: 673–79.
 24. MacDonald A, Rylance G, Hall SK, Asplin D, Booth IW. Factors affecting the variation in plasma phenylalanine in patients with phenylketonuria on diet. *Arch Dis Child* 1996; 74: 412–17.
 25. Ahring K, Belanger-Quintana A, Dokoupil K, et al. Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. *Clin Nutr* 2009; 28: 231–36.
 26. Acosta PB, Matalon KM. Nutrition management of patients with inherited disorders of aromatic amino acid metabolism. In: Acosta PB, ed. *Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders*. Boston, MA: Jones and Bartlett Publishers; 2010:119-174.
 27. MacDonald A, Rocha JC, van Rijn M, Feillet F. Nutrition in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2011;104 Suppl:S10-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.08.023.
 28. Sharman R, Sullivan K, Young R, McGill J. A preliminary investigation of the role of the phenylalanine: tyrosine ratio in children with early and continuously treated phenylketonuria: toward identification of "safe" levels. *Dev Neuropsychol* 2010; 35: 57–65.
 29. Manz F, Schmidt H, Scharer K, Bickel H. Acid-base status in dietary treatment of phenylketonuria. *Pediatr Res*. 1977;11(10 Pt 2):1084-1087.
 30. Schulpis KH, Papakonstantinou ED, Vlachos GD, et al. The effect of the mode of delivery on the maternal-neonatal carnitine blood levels and antioxidant status. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(5): 680-686.
 31. van Spronsen FJ, van Dijk T, Smit GP, et al. Large daily fluctuations in plasma tyrosine in treated patients with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 916–21.
 32. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1990; 65: 472–78.
 33. Hanley WB, Feigenbaum A, Clarke JTR, Schoonheydt W, Austin V. Vitamin B12 deficiency in adolescents and young adults with phenylketonuria. *Lancet* 1993; 342: 997.
 34. Gassio R, Campistol J, Vilaseca MA, Lambruschini N, Cambra FJ, Fuste E. Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine-restricted diet? *Acta Paediatr* 2003; 92: 1474–78.
 35. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, et al. Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 80.
 36. Doulgeraki A, Skarpalezou A, Theodosiadou A, Monopolis I, Schulpis K. Body composition profile of young patients with phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia. *Int J Endocrinol Metab*. 2014 Jul 1;12(3):e16061.
 37. Manta-Vogli PD, Schulpis KH. Phenylketonuria Dietary Management and an Emerging Development. *J Acad Nutr Diet*. 2017 Jul 26. pii: S2212-2672(17)30549-X.
 38. Etzel MR. Manufacture and use of dairy protein fractions. *J Nutr* 2004; 134:996S–1002S.
 39. Sawin EA, De Wolfe TJ, Aktas B, Stroup BM, Murali SG, Steele JL, Ney DM. Glycomacropeptide is a prebiotic that reduces *Desulfovibrio* bacteria, increases cecal short-chain fatty acids, and is anti-inflammatory in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015;309:G590–601.
 40. Brody EP. Biological activities of bovine glycomacropeptide. *Br J Nutr* 2000;84(Suppl 1):S39–46.
 41. Lim K, van Calcar SC, Nelson KL, Gleason ST, Ney DM. Acceptable low-phenylalanine foods and beverages can be made with glycomacropeptide from cheese whey for individuals with PKU. *Mol Genet Metab* 2007;92:176–8.
 42. Ney DM, Gleason ST, van Calcar SC, et al. Nutritional management of PKU with glycomacropeptide

- from cheese whey. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32: 32–39.
43. Ney DM, Stroup BM, Clayton MK, et al. Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: A randomised, controlled, crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;104:334-345.
44. Demirdas S, Coakley KE, Bisschop PH, Hollak CE, Bosch AM, Singh RH. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 17.
45. Hansen KE, Ney D. A systematic review of bone mineral density and fractures in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37: 875–80.
46. Campistol J, Gassio R, Artuch R, Vilaseca MA, Unit PKUF-u. Neurocognitive function in mild hyperphenylalaninemia. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 405–08.
47. Bilginsoy C, Waitzman N, Leonard CO, Ernst SL. Living with phenylketonuria: perspectives of patients and their families. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 639–49.
48. Feldmann R, Denecke J, Pietsch M, Grenzebach M, Weglage J. Phenylketonuria: no specific frontal lobe-dependent neuropsychological deficits of early-treated patients in comparison with diabetics. *Pediatr Res*. 2002 Jun;51(6):761-5.
49. Cottrell D. Prevention and treatment of psychiatric disorders in children with chronic physical illness. *Arch Dis Child*. 2015 Apr;100(4):303-4.
50. Blau N, Longo N. Alternative therapies to address the unmet medical needs of patients with phenylketonuria. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Apr;16(6):791-800.
51. Longo N, Harding CO, Burton BK, et al. Single-dose, subcutaneous recombinant phenylalanine ammonia lyase conjugated with polyethylene glycol in adult patients with phenylketonuria: an open-label, multicentre, phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2014; 384: 37–44.
52. Van Calcar SC, Ney DM. Food products made with glycomacropeptide, a low phenylalanine whey protein, provide a new alternative to amino acid-based medical foods for nutrition management of phenylketonuria. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(8):1201-1210.
53. Mazzola PN, Karikas GA, Schulpis KH, Dutra-Filho CS. Antioxidant treatment strategies for hyperphenylalaninemia. *Metab Brain Dis*. 2013;28(4):541-550.
54. Azen CG, Koch R, Friedman EG, et al. Intellectual development in 12-year-old children treated for phenylketonuria. *Am J Dis Child* 1991; 145:
55. Cabalska B, Duczynska N, Borzymowska J, Zorska K, Koslacz-Folga A, Bozkowa K. Termination of dietary treatment in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1977; 126: 253–62.
56. Scriver CR, Kaufman. Hyperphenylalaninemia. In: Scriver C, Beaudet AL, Sly WS, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York, NY: 2001;1667-1724.
57. Thöny B. Long-term correction of murine phenylketonuria by viral gene transfer: liver versus muscle. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Dec;33(6):677-80.
58. Burgard P, Robin H.L. Walters J. Hyperphenylalaninaemia. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walters J, editors. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. 6th edition Springer;2017 p. 251.
59. Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Rating D, Boesch C, Bremer HJ. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest*. 1999 Apr;103(8):1169-78.

Νεότερα δεδομένα στο ρόλο της αδιπονεκτίνης, λεπτίνης και γκρελίνης στην αιτιολογία και παθογένεση της παιδικής παχυσαρκίας

Μαργαρίτα Θεοδωρακίδου, Κυριακή Χατζηγαπίου, Όλτι Αλεξάνδρα Νικόλα, Γεώργιος Λάντις και Γεώργιος Ι. Λάμπρου*

Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Χωρέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο, Θηβών & Λεβαδείας, 11527, Γουδί

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παιδική παχυσαρκία έχει εξελιχθεί σε επιδημία του 21ου αιώνα. Αυτό γίνεται ιδιαίτερα αντιληπτό από τα διεθνή και εθνικά στατιστικά στοιχεία. Οι κυριότερες αιτίες της παιδικής παχυσαρκίας είναι η κακή ποιότητας διατροφή και ο σύγχρονος τρόπος ζωής, ενώ σε πολύ μικρότερο αλλά σημαντικό βαθμό οφείλεται σε οργανικές και παθοφυσιολογικές διαταραχές. Στην ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση του προβλήματος αυτού, εξετάστηκαν οι μοριακοί παράγοντες που πιθανόν διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην παχυσαρκία και τους μηχανισμούς της. Οι κατηγορίες μορίων που ταυτοποιήθηκαν και μελετούνται είναι τα βιολογικά δραστικά πεπτιδία με κύρια τις αδιποκίνες και την γκρελίνη. Στις αδιποκίνες ανήκουν η αδιπονεκτίνη και η λεπτίνη όχι όμως η γκρελίνη, ωστόσο και οι τρεις αυτές πρωτεϊνικές ορμόνες φαίνεται να δια-

δραματίζουν εξαιρετικά σημαίνοντα ρόλο στην αιτιολογία και την παθογένεση της ενήλικης αλλά και παιδικής παχυσαρκίας. Οι ορμόνες αυτές παρουσιάζουν ποικιλομορφία τόσο στην εκκριτική όσο και στην ορεξιογόνο δράση, ενώ εμπλέκονται σε μοριακούς μηχανισμούς που επηρεάζουν σχεδόν όλα τα συστήματα του οργανισμού. Έχει διαπιστωθεί επίσης ότι ο ρόλος που διαδραματίζουν ξεκινάει από τα εμβρυϊκά στάδια ανάπτυξης και ενδεχομένως συνεχίζει μέχρι και την ενήλικη ζωή. Η παρούσα εργασία επιχειρεί τη βιβλιογραφική ανασκόπηση της βιολογίας και δράσης των τριών πεπτιδίων, καθώς και του ρόλου τους στην παιδική παχυσαρκία. Η περαιτέρω μελέτη των ορμονών αυτών θα οδηγήσει σε νέους δρόμους κατανόησης του μηχανισμού της παχυσαρκίας αλλά και αντιμετώπισής της.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: παιδική παχυσαρκία, αδιπονεκτίνη, αδιποκίνες, λεπτίνη, γκρελίνη

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Γεώργιος Λάμπρου, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Χωρέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο, Θηβών & Λεβαδείας, 11527, Γουδί, E-mail: glamprou@med.uoa.gr

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία αποτελεί μια νόσο της σύγχρονης εποχής, ως αποτέλεσμα του καταναλωτισμού, της πληθώρας αγαθών αλλά και της αλλαγής του τρόπου ζωής. Ως παχυσαρκία ορίζεται η παθολογική εκείνη κατάσταση, κατά την οποία, περίσσεια λιπώδους ιστού εναποτίθεται στον οργανισμό. Είναι μια νοσογόνος κατάσταση η οποία στις μέρες μας και ειδικότερα στις αναπτυγμένες κοινωνίες, τείνει να πάρει διαστάσεις «επιδημίας». Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization (WHO)) το 2014 πάνω από 1.9 δισεκατομμύρια ενήλικες ήταν υπέρβαροι, εκ των οποίων τα 600 εκατομμύρια ήταν παχύσαρκοι. Η παχυσαρκία αποτελεί ένα από τα σπουδαιότερα διατροφικά προβλήματα για τις προηγμένες κοινωνίες. Πολλοί παράγοντες φαίνεται ότι συμβάλλουν στην αύξηση της συχνότητας με την οποία εμφανίζεται και πολλοί τύποι θεραπειών έχουν δοκιμασθεί, συχνά εξαστομικευμένοι, ωστόσο είναι μία νόσος που δεν μπορεί να αντιμετωπισθεί αποσπασματικά και η πρόληψη φαίνεται να είναι ο αποτελεσματικότερος τρόπος. Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από υπερβολική εναπόθεση λίπους στις λιποαποθήκες του σώματος και η κατανομή αυτού του λίπους είναι γενετικά καθορισμένη (δομικό λίπος) ενώ διαφέρει ανάλογα με το φύλο. Διαφοροποιείται επίσης κατά τη διάρκεια της ήβης, κατά την εποχή δηλαδή που αναπτύσσονται τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του φύλου. Από κλινική άποψη, η παχυσαρκία αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες θνησιμότητας του πληθυσμού τόσο για τους ενήλικες όσο και για τα παιδιά και θεωρείται το κύριο πρόβλημα του 21^{ου} αιώνα ανάμεσα στις νόσους που προσβάλλουν τον άνθρωπο ¹.

1.1 Παχυσαρκία και παιδί

1.1.1 Επιπολασμός και επιδημιολογικά στοιχεία

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το 2014, 41 εκατομμύρια παιδιά κάτω της ηλικίας των 5 ετών ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Την τελευταία εικοσαετία τα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά στην Ελλάδα κατατάσσουν τη χώρα μας στις πρώτες θέσεις στην παιδική παχυσαρκία στην Ευρώπη και τον κόσμο. Ιδιαίτερα, το 2010, για τα παιδιά ηλικίας 13 ετών, η Ελλάδα κατείχε την πρώτη θέση στην Ευρώ-

πη. Σύμφωνα με μελέτη του 2014, στη χώρα μας τα υπέρβαρα παιδιά σημείωσαν ποσοστό 35%. Η συχνότητα εμφάνισης παχυσαρκίας στη νότια Ευρώπη αγγίζει το 25 %. Ωστόσο, δεν υπάρχει μέχρι σήμερα συναίνεση για το σημείο που αφορά το όριο πάνω από το οποίο ορίζεται ένα άτομο ως παχύσαρκο στα παιδιά και τους εφήβους. Το κριτήριο αυτό τίθεται ανάλογα με τις μελέτες που πραγματοποιούνται. Το Κέντρο Ελέγχου Ασθενειών και Πρόληψης των ΗΠΑ όρισε ως υπέρβαρο ή παχύσαρκο το άτομο το οποίο βρίσκεται πάνω από το 95^ο εκατοστημόριο του δείκτη Μάζας-Σώματος (Body Mass Index BMI) ανά ηλικιακή ομάδα². Αντίστοιχα, Ευρωπαίοι ερευνητές ταξινομούν το υπερβολικό βάρος ως το όριο πάνω από το 85^ο εκατοστημόριο και την παχυσαρκία πάνω από το 95^ο εκατοστημόριο του μέσου BMI (Body Mass Index) ανά ηλικιακή ομάδα.

1.1.2 Μέθοδοι ταυτοποίησης και μέτρησης της παχυσαρκίας

Στην καθημερινή κλινική πράξη οι παιδίατροι/ενδοκρινολόγοι και εξειδικευμένοι διαιτολόγοι έχουν διάφορους τρόπους για να εκτιμήσουν τον βαθμό της παχυσαρκίας κάθε παιδιού ή εφήβου. Οι πλέον απλοί και εύχρηστοι είναι:

1. *Τα διαγράμματα ανάπτυξης:* δηλαδή οι εκατοστιαίες θέσεις ύψους και βάρους που περιέχονται στα βιβλιάρια Υγείας του παιδιού που τα παραλαμβάνουν από τα μαιευτήρια με τη γέννηση του μωρού. Μάλιστα τα τελευταία δύο χρόνια στα βιβλιάρια αυτά έχουν περιληφθεί πίνακες ανάπτυξης από 0 – 18 ετών, που αφορούν αμιγή Ελληνικό πληθυσμό. Παχύσαρκο, βάσει των διαγραμμάτων αυτών, είναι το παιδί που το βάρος του είναι δύο σταθερές αποκλίσεις μεγαλύτερο του αναμενόμενου για το ανύστημά του και για το φύλο του.

2. *Το πάχος της δερματικής πτυχής:* Είναι ο πιο ακριβής τρόπος εκτίμησης της παχυσαρκίας. Ο προσδιορισμός του πάχους της δερματικής πτυχής γίνεται με ειδικό διαβήτη σε συγκεκριμένες περιοχές του σώματος όπου το δέρμα μπορεί να υψωθεί σε πτυχή. Διάφοροι ερευνητές έχουν προσδιορίσει εκατοστιαίες θέσεις πάχους δερματικής πτυχής. Τα τελευταία χρόνια πιο συχνός και εύχρηστος τρόπος, αλλά και διεθνώς αποδεκτός για την εκτίμηση της παχυσαρκί-

Πίνακας 1. ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΔΕΙΚΤΗ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ (BMI)

		$BMI = \frac{m(kg)}{h^2(m)}$	
		Κατώτατο Όριο	Ανώτατο Όριο
Ελλιποβαρή		<18,5	
Φυσιολογικού βάρους		18,5	24,9
Υπέρβαρο		25,0	29,9
Παχυσαρκία	1ος βαθμός	30,3	34,5
	2ος βαθμός		35–39,5
	Νοσογόνος		>40

ας, είναι ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), ο οποίος ορίζεται ως το πηλίκο του βάρους (m) σε kg προς το ύψος (h) σε m , όπως φαίνεται στην **Εξίσωση 1**.

$$BMI = \frac{m(kg)}{h^2(m)}$$

(**Εξίσωση 1**), Ισοδυναμία και ορισμός του Δείκτη Μάζας-Σώματος.

Στον **Πίνακα 1**, παρουσιάζονται οι φυσιολογικές τιμές για τον BMI ως προς την ηλικία, όπως αυτό ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO). Οι τιμές BMI κατά την διάρκεια της παιδικής και εφηβικής ζωής αποτελούν σημαντικούς δείκτες κινδύνου για την εμφάνιση υπέρβαρου ή παχύσαρκου ενήλικα και των κινδύνων για αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ενώ όμως ο δείκτης BMI φαίνεται κατάλληλος για τη διαφοροποίηση των ενηλίκων, δείχνει να μην είναι τόσο χρήσιμος στα παιδιά λόγω της συνεχώς μεταβαλλόμενης σωματικής αύξησής τους. Συνεπώς, οι μελέτες που χρησιμοποίησαν το δείκτη BMI για να προσδιορίσουν τα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά βασισμένα στο ποσοστό του σωματικού λίπους έχουν την υψηλότερη ιδιομορφία (95-100%) και τη χαμηλότερη ευαισθησία (36-66%). Παρόλα αυτά, στο κλινικό περιβάλλον, τεχνικές όπως η μέτρηση του δείκτη μάζας σώματος (BMI), της περι-

φέρειας μέσης και δέρματος και του πάχους των πτυχών έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς. Αν και αυτές οι μέθοδοι είναι λιγότερο ακριβείς από τις ερευνητικές μεθόδους, είναι ικανοποιητικές ώστε να προσδιορίσουν τον κίνδυνο που προκύπτει από τη διάγνωση της παχυσαρκίας. Άλλες μέθοδοι όπως η πυκνομετρία, μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη μέση ερευνητική πρακτική, δεν είναι όμως εφικτές στις κλινικές μελέτες. Στις πολυκεντρικές μελέτες και με βάση τις κλινικές δυνατότητες, χρησιμοποιείται ευρέως η βιοηλεκτρική ανάλυση σύνθετης αντίστασης (Bio-Impedance Analysis (BIA)). Έρευνες έχουν δείξει ότι ο δείκτης BIA μπορεί να προβλέψει τη συνολική περιεκτικότητα νερού του σώματος, τα σημεία του σώματος με μικρή ή μεγάλη εναπόθεση λιπώδους ιστού καθώς και το συνολικό ποσοστό σωματικού λίπους των παιδιών. Έχει διαπιστωθεί ότι ο BIA παρέχει τις ποσοστιαίες αλλαγές που έχουν συμβεί στο χρόνο σε επίπεδο σωματικού λίπους και καθαρής μάζας του σώματος.

2. ΑΙΤΙΕΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Παρόλο που ο μηχανισμός δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός, γενετικοί, μοριακοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται να εμπλέκονται είτε άμεσα

είτε έμμεσα στην εμφάνιση παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία. Πάντως, είναι ευρέως παραδεκτό ότι, η παιδική παχυσαρκία είναι το άμεσο αποτέλεσμα της ανισορροπίας στο ισοζύγιο πρόσληψης και καύσης της τροφής.

2.1 Άμεσες αιτίες

Ο σημερινός απαιτητικός τρόπος ζωής των παιδιών και οι οικογενειακές διατροφικές συνήθειες, συνοδευόμενα από ψυχοκοινωνικό και συναισθηματικό στρες, τα ωθεί στην υπερκατανάλωση ποσοτήτων τροφής, συνήθως προκατασκευασμένης, με αποτέλεσμα την λήψη περιττών θερμίδων και λιπιδίων που οδηγεί εν τέλει σε παχυσαρκία. Άλλες αιτίες μπορεί να αφορούν περιγεννητικούς παράγοντες, όπως οι διαστάσεις και το βάρος του νεογέννητου³ οι συνθήκες θηλασμού του⁴, ακόμα και οι διατροφικές συνήθειες της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης⁵. Επίσης, η κακή ποιότητα και η μικρή διάρκεια ύπνου έχει διαπιστωθεί ότι σχετίζονται με χαμηλή ευαισθησία στην ινσουλίνη που οδηγεί σε αύξηση του βάρους⁶. Επιπλέον, η χρήση αντιβιοτικών⁷, το μικροβίωμα του ίδιου του οργανισμού αλλά και η έκθεση σε περιβαλλοντικούς ρύπους και χημικά με πιο γνωστούς τους ενδοκρινικούς διαταράκτες μπορούν να συμβάλλουν στην αύξηση του βάρους. Σε ένα περιβάλλον που προάγει την παχυσαρκία και τις κακές διατροφικές συνήθειες, το παιδί έρχεται καθημερινά σε επαφή με το «εύκολο» φαγητό, κάτι που έπαψε να αποτελεί είδος πολυτελείας. Συνεπώς, μεγάλες ποσότητες προπαρασκευασμένων και επεξεργασμένων τροφίμων και ποτών υψηλού γλυκαιμικού δείκτη καταναλώνονται καθημερινά από παιδιά και εφήβους⁸ και σε συνδυασμό με την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και την υιοθέτηση καθιστικών δραστηριοτήτων όπως τηλεόραση, ηλεκτρονικά παιχνίδια και υπολογιστές, διαταράσσουν το διατροφικό και ενεργειακό ισοζύγιο του οργανισμού και κατ'έπекταση την υγεία τους⁹.

2.2 Έμμεσες αιτίες

Από γενετική άποψη, οι κληρονομικοί παράγοντες αποτελούν τη συνηθέστερη αιτία άνιση κατανομής του σωματικού λίπους¹⁰. Οι γενετικοί παράγοντες μπορεί να οφείλονται σε ένα ή περισσότερα γονίδια

με πιο αναγνωρίσιμες τις μεταλλάξεις στον υποδοχέα της μελανοκορτίνης 4¹¹, ή τις μεταλλάξεις στο γονίδιο της λεπτίνης ή στον υποδοχέα της¹². Επίσης, γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία παρουσιάζουν ιδιαίτερα σωματικά και αναπτυξιολογικά χαρακτηριστικά όπως χαμηλό ανάστημα, δυσμορφίες, καθυστέρηση ανάπτυξης και νοητική υστέρηση, με πιο αντιπροσωπευτικό το σύνδρομο *Prader-Willi*¹³. Παρόμοια χαρακτηριστικά στη σωματική ανάπτυξη καθώς και υπογοναδισμό παρουσιάζουν περιπτώσεις με ορμονικές διαταραχές, όπως υποθυρεοειδισμός, σύνδρομο *Cushing*, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης¹⁴ ή με παρενέργειες από τη φαρμακευτική/θεραπευτική χρήση κορτικοστεροειδών¹⁵, αντικαταθλιπτικών¹⁶ και αντιεπιληπτικών¹⁷. Στις έμμεσες αιτίες, τέλος, συγκαταλέγονται περιπτώσεις παιδιών με επίκτητες βλάβες του υποθάλαμου από κρανιοεγκεφαλικές επεμβάσεις, αφαίρεση όγκων εγκεφάλου/ ακτινοβολία ή κρανιακό τραύμα.

2.3 Συννοσηρότητα

Οι διαταραχές του λιπορρυθμιστικού συστήματος επηρεάζουν σχεδόν όλα τα ζωτικά συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού και καθορίζουν τη σοβαρότητα των επιπτώσεων αυτών, σε καρδιαγγειακό, γαστρεντερικό, αναπνευστικό, ενδοκρινολογικό και μυοσκελετικό επίπεδο¹⁸. Κύριες καρδιομεταβολικές και καρδιαγγειακές επιπτώσεις αφορούν την υπερινσουλιναιμία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον προδιαβήτη με επακόλουθο τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ο οποίος πιθανόν επιφέρει δυσλιπιδαιμία, μικροαλβουμινουρία, αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και αρτηριακή υπέρταση. Σε ενδοκρινολογικό επίπεδο, παρατηρούνται περιπτώσεις πρώιμης ήβης σε κορίτσια με παχυσαρκία, με αποτέλεσμα τον κίνδυνο εμφάνισης υπεργοναδισμού και συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών¹⁹. Τα παιδιά με παχυσαρκία συχνά παρουσιάζουν αποφρακτική υπνική άπνοια²⁰, κυψελιδικό υποαερισμό με επικείμενο αποκορεσμό οξυγόνου²¹, ενώ πολλές μελέτες συσχετίζουν την παιδική παχυσαρκία με το άσθμα²². Οι ηπατικές παθήσεις, με κυρίαρχη τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος που μπορεί να οδηγήσει ακόμη και σε κίρρωση του ήπατος, αποτελούν άλλη μια περίπτωση συννοσηρότητας²³, ενώ μελέτη διαπι-

στώνει ότι η αντιμετώπιση της υπνικής άπνοιας δρα επίσης θετικά στην αντιμετώπισή τους²⁴. Η παιδική παχυσαρκία συμβάλλει και στην εμφάνιση σοβαρών μυοσκελετικών παθήσεων²⁵, δερματικών ανωμαλιών²⁶, νευρολογικών διαταραχών όπως ενδοκρανιακή πίεση, απώλεια όρασης κ.α.²⁷. Οι ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις της παιδικής παχυσαρκίας αφορούν τη χαμηλή αυτοεκτίμηση, το άγχος, την κατάθλιψη και την απόρριψη ενός υγιεινού τρόπου ζωής στην καθημερινότητα²⁸ που οδηγούν συνήθως σε προκατάληψη, διακρίσεις και το γνωστό *bullying*.

3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

3.1 Αδιπονεκτίνη

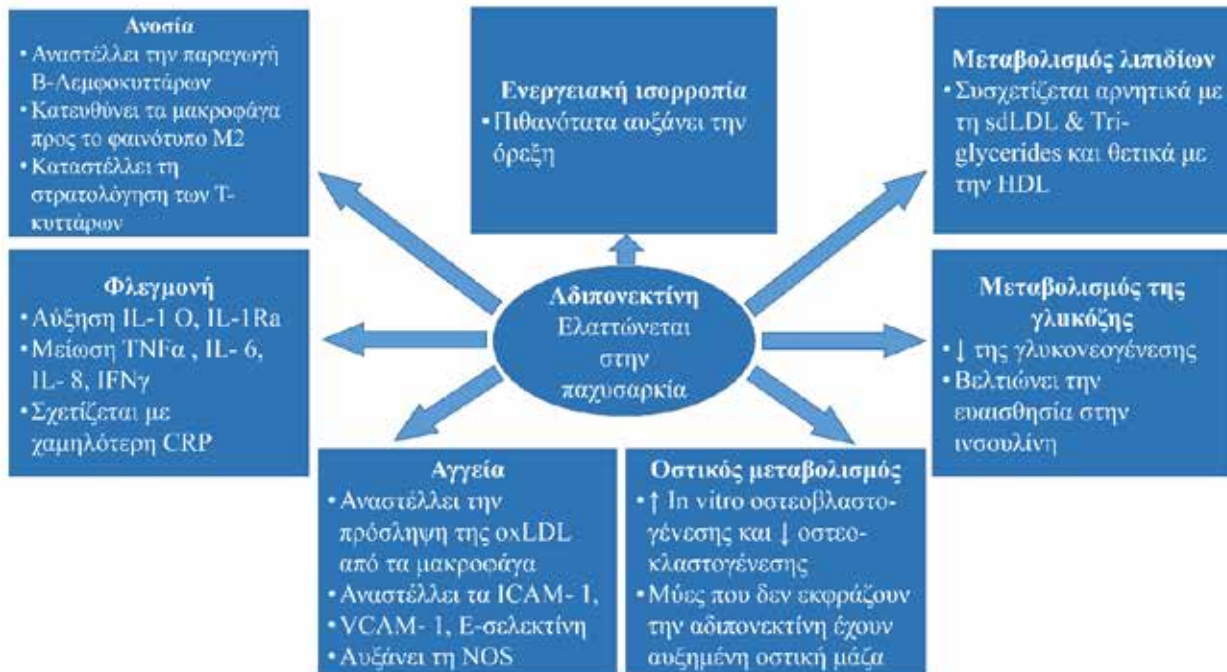
3.1.1 Δομή και βιολογία

Η ανακάλυψη της αδιπονεκτίνης έγινε στα μέσα της δεκαετίας του '90 όταν βρέθηκε ότι ο λιπώδης ιστός απελευθερώνει συγκεκριμένες πρωτεΐνες στο αίμα και αποτέλεσε σημαντικό βήμα στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και των μεταβολικών ασθενειών. Η αδιπονεκτίνη, με βάση την ομολογία που είχε με τον παράγοντα *C1q*, χαρακτηρίστηκε αρχικά σαν «*adipocyte complement-related protein of 30 kDa*» (*ACRP30*)²⁹ Στην **Εικόνα 1** δίνεται η τρισδιάστατη δομή της αδιπονεκτίνης. Τα κύτταρα του λιπώδους ιστού εκκρίνουν την οικογένεια των αδιποκινών ή λιποκινών, στις οποίες μεταξύ άλλων ανήκουν η αδιπονεκτίνη και η λεπτίνη³⁰. Σύντομα, η ίδια πρωτεΐνη κλωνοποιήθηκε και της δόθηκε το όνομα *AdipoQ*. Από εκείνη τη μελέτη αποκαλύφθηκε για πρώτη φορά η έκφραση της *AdipoQ* και ο ρόλος της στη ρύθμιση των λιπιδίων, όπου βρέθηκε ότι ήταν σε χαμηλότερα επίπεδα σε παχύσαρκα άτομα. Ο όρος αδιπονεκτίνη δόθηκε τελικά το 1999³¹. Είναι μια πρωτεΐνη 244 αμινοξέων και εκφράζεται από το εξόνιο του γονιδίου *apM1*, το οποίο εδράζει στο χρωμόσωμα 3 (*3q27*)³². Μετά την κλωνοποίηση του γονιδίου αυτού κατέστη εφικτή και η απομόνωση της πρωτεΐνης από τον ορό του αίματος³³. Η έκκριση της αδιπονεκτίνης ελέγχεται από πρωτεΐνες του ενδοπλασματικού δικτύου και είναι εύκολα ανιχνεύσιμη στο αίμα³⁴. Κύριοι υποδοχείς της είναι οι *AdipoR1* και *AdipoR2* και σε μικρότερο βαθμό η *T-Cadherin*³⁵ και ενώ η κύρια θέση παραγωγής της είναι στο λιπώδη ιστό, μπο-



Εικόνα 1. Τρισδιάστατη δομή της αδιπονεκτίνης [Protein Database (PDB) ID: 4DOU].

ρεί να παρατηρηθεί μικρή παραγωγή και σε άλλους ιστούς. Η παραγωγή αδιπονεκτίνης από τις αδιποκίνες είναι μια διαδικασία πολλαπλών βημάτων, που ρυθμίζεται σε επίπεδο έκφρασης γονιδίων, μετάφρασης και σχηματισμού των πολυμορφισμών της. Η έκφρασή της ρυθμίζεται από μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο *STAT3*, γνωστός για το ρόλο του στη φλεγμονώδη αντίδραση. Μάλιστα έχει αναφερθεί ο ρόλος της αδιπονεκτίνης στην αντι-φλεγμονώδη δράση³⁶. Επίσης, τα μειωμένα επίπεδα αδιποκινών είναι συνδεδεμένα με την ενεργοποίηση της σηματοδοτικής οδού *PPAR* (*peroxisome proliferator activated receptor*)³⁶. Τέλος, δύο ορμόνες, η αυξητική ορμόνη (*GH*) και η προλακτίνη (*PRL*) που είναι ισχυροί *STAT5* ενεργοποιητές, μειώνουν την έκκριση της αδιπονεκτίνης από τα λιποκύτταρα²³. Κατά την εμβρυϊκή και παιδική ηλικία η αδιπονεκτίνη είναι αντιστρόφως συσχετιζόμενη με την ινσουλίνη, τη λεπτίνη και το σωματικό βάρος. Με άλλα λόγια, όσο υψηλότερα τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης τόσο χαμηλότερα τα επίπεδα των τριών άλλων παραγόντων. Τα επίπεδα της



Εικόνα 2. Κυριότερες δράσεις της αδιπονεκτίνης [Τροποποιημένο από: Derdemezisetal (2011)⁹⁶].

αδιπονεκτίνης είναι συσχετιζόμενα με το σωματικό βάρος κατά τη γέννηση και την κατανομή του λιπώδους ιστού στα έμβρυα³⁷. Αυτό το γεγονός από μόνο του υποδηλώνει ότι η αδιπονεκτίνη μπορεί να διαδραματίζει κάποιο ρόλο κατά την εμβρυογένεση και τη μετέπειτα ανάπτυξη του βρέφους. Ταυτοχρόνως δε, η αδιπονεκτίνη ανιχνεύεται ενδομητρικά αφού βρίσκεται σε σημαντικά επίπεδα στον πλακούντα και το αίμα του ομφάλιου λώρου³⁸, ωστόσο δεν έχει αποδειχθεί εμφάνιση παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία λόγω αυτού του γεγονότος και το εύρημα είναι ακόμα υπό έρευνα³⁹. Τα επίπεδα αδιπονεκτίνης, μειώνονται κατά περίπου 25% κατά τον πρώτο με δεύτερο χρόνο της ζωής ενός παιδιού, πιθανότατα ως συνέπεια της κατανομής λίπους σε αυτή την ηλικία, χωρίς αυτό να σημαίνει παθολογία⁴⁰. Φαίνεται να υπάρχει ένας μηχανισμός ρύθμισης του ύψους ή γενικότερα των βιομετρικών χαρακτηριστικών των βρεφών, ο οποίος ρυθμίζεται από την ινσουλίνη και τον παράγοντα IGF (Insulin Growth Factor) όπου και οι δύο διεγείρονται από την αδιπονεκτίνη⁴¹. Σε συνέχεια τέτοιων μελετών, η ορμόνη αυτή παίζει ρόλο και στην οστεογέ-

νεση, όπου διεγείρει τους οστεοβλάστες ειδικότερα στα έμβρυα⁴². Το γεγονός αυτό πιθανότατα να εξηγεί το ότι υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αδιπονεκτίνης και του ύψους του νεογνού. Πρόσφατη έρευνα σε νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης (<1500gr) έδειξε ότι αυξημένα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στον 5^ο μήνα ζωής σχετίζονται θετικά με την αύξηση βάρους των βρεφών⁴³. Κατά συνέπεια και μιλώντας για την ανάπτυξη των νεογνών, τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί μεγάλη έμφαση στο βρεφικό θηλασμό και τις επιπτώσεις που έχει αυτός στην ανάπτυξη της παιδικής/βρεφικής παχυσαρκίας. Έχει φανεί, λοιπόν, από μελέτες ότι ο βρεφικός θηλασμός προστατεύει το νεογνό αλλά και μεταγενέστερα το παιδί από παχυσαρκία και ότι το μητρικό γάλα έχει σημαντικές ποσότητες αδιπονεκτίνης και μάλιστα υψηλότερες από τις λεπτίνες⁴⁴.

3.1.2 Κύριες δράσεις της αδιπονεκτίνης και πιθανές κλινικές εφαρμογές

Η αδιπονεκτίνη έχει θετική επίδραση στον οργανισμό δεδομένου ότι προάγει τη σωστή λειτουργία του



Εικόνα 3. Τρισδιάστατη δομή της λεπτίνης [Protein Database (PDB) ID: 1AX8].

μεταβολισμού με την αντιδιαβητική και υπολιπιδαιμική της δράση. Πιο συγκεκριμένα μειώνει τα επίπεδα γλυκονεογένεσης, αυξάνει τον καταβολισμό των λιπαρών οξέων, μειώνει τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Σε περίπτωση ανεπάρκειας αδιπονεκτίνης, ο οργανισμός κινδυνεύει από μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, στεφανιαία νόσο (CAD)⁴⁵, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία. Επίσης, σημαντικές είναι οι νευροπροστατευτικές της ιδιότητες καθώς καταστολή του υποδοχέα *AdipoR1* προάγει προβλήματα μνήμης καθώς και παθολογικές καταστάσεις όμοιες με τη νόσο *Alzheimer*⁴⁶. Επιπρόσθετα, μελέτη σε ποντίκια με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) έδειξε ότι η εξωγενής αγωγή με αδιπονεκτίνη αποκατέστησε την ωορρηξία και την

επίτευξη εγκυμοσύνης¹⁹. Το 1999, παρουσιάστηκε για πρώτη φορά ο ρόλος της αδιπονεκτίνης έναντι της αθηροσκλήρωσης⁴⁷. Μεταξύ άλλων, συμμετέχει στην προστασία της καρδιάς ενάντια στην ισχαιμία και στον τραυματισμό και δρα ως ενδογενής αντιθρομβωτικός παράγοντας⁴⁷. Εκτός από την καρδιοπροστατευτική δράση, η αδιπονεκτίνη στην κυκλοφορία εμποδίζει την εμφάνιση κακοηθειών σχετικών με την παχυσαρκία⁴⁸ αλλά και παιδικών νεοπλασιών⁴⁹. Στην **Εικόνα 2** δίνονται οι κύριες δράσεις της αδιπονεκτίνης. Ο ρόλος της αδιπονεκτίνης στη ρύθμιση της όρεξης, του ενεργειακού ισοζυγίου και άλλων λειτουργιών του κεντρικού νευρικού συστήματος βρίσκεται ακόμα υπό μελέτη, δεδομένου ότι σε αντίθεση με την αφθονία της στην κυκλοφορία, διαπιστώθηκαν ίχνη της στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις⁵⁰. Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα αδιπονεκτίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε θεραπευτικές προσεγγίσεις⁵¹, ενώ δεν συνιστάται, τουλάχιστον προς το παρόν, η παραγωγή ανασυνδυασμένης αδιπονεκτίνης λόγω κόστους και δυσκολίας χορήγησής της. Στην αντιμετώπιση της παιδικής παχυσαρκίας δεν χρησιμοποιούνται φάρμακα, ανορεξιογόνα (ούτε τα ευρέως γνωστά για την παχυσαρκία των ενηλίκων ορλιστάτη και σιμπουτραμίνη). Επίσης, δεν ενδείκνυται χειρουργική αντιμετώπιση για την παιδική παχυσαρκία αν και γίνονται βήματα προς αυτή την κατεύθυνση για την αντιμετώπιση της εφηβικής παχυσαρκίας και υπό προϋποθέσεις.

3.2 Λεπτίνη

3.2.1 Δομή και βιολογία

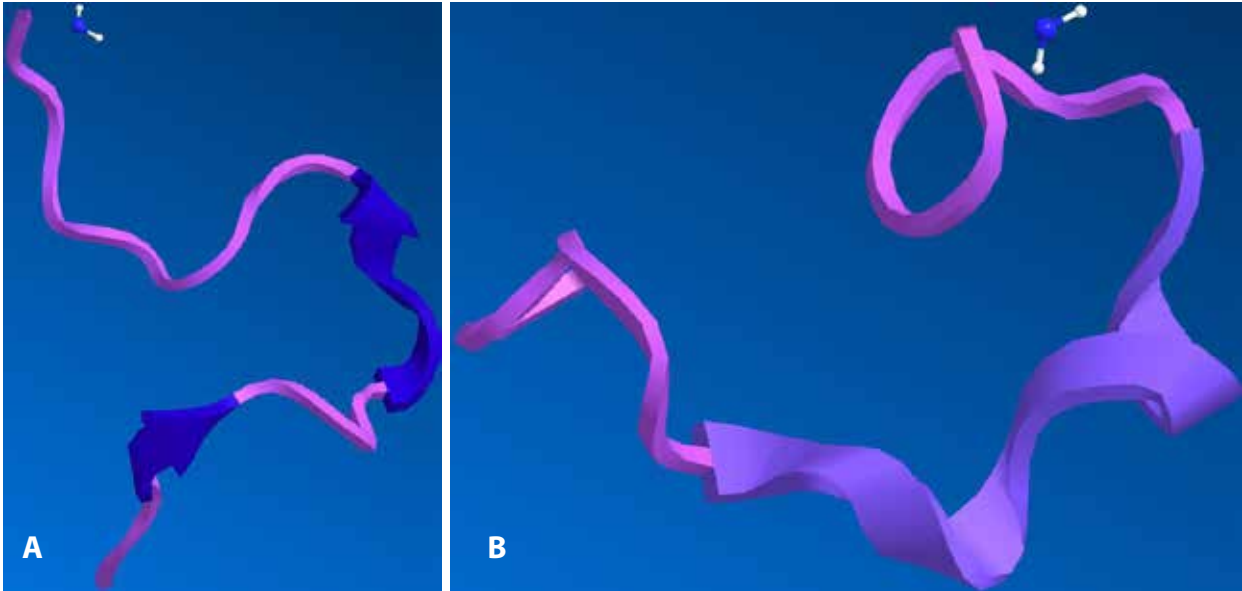
Η λεπτίνη ήταν από τις πρώτες αδιποκίνες που αναγνωρίστηκε και χαρακτηρίστηκε ως κυτοκίνη που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα. Η ονομασία της προήλθε από την ελληνική λέξη «λεπτός», αδύνατος. Στην Εικόνα 3 δίνεται η τρισδιάστατη δομή της λεπτίνης. Η ανακάλυψή της τοποθετείται γύρω στο 1950 έπειτα από πειράματα με ποντίκια και τυχαίες μεταλλάξεις των όμοιων παχύσαρκων φαινοτύπων *ob/ob* και *db/db*, όπου διαπιστώθηκε παράγοντας ο οποίος ήταν σε έλλειψη στα *ob/ob* αλλά σε περίσσεια στα *db/db*, τα οποία όμως παρουσίαζαν αντίσταση στον παράγοντα αυτόν. Το 1994 κλωνοποιήθηκε το

γονίδιο της λεπτίνης (*ob gene*) και το προϊόν αναγνωρίστηκε ως λεπτίνη ή *ob protein* των 16 kDa.⁵² Τα πειράματα και οι μελέτες που ακολούθησαν έδειξαν ότι η χορήγηση ανασυνδυασμένης λεπτίνης στην κυκλοφορία αλλά και σε κοιλίες του εγκεφάλου των ποντικών οδήγησαν σε μείωση των ενδοκρινολογικών διαταραχών που είχαν αντίκτυπο στο σωματικό βάρος. Τα αποτελέσματα οδήγησαν στη διαπίστωση ότι η λεπτίνη αποτελεί το σήμα που ελέγχει το αίσθημα πείνας και επηρεάζει το ενεργειακό ισοζύγιο.⁵³ Το γονίδιο της λεπτίνης βρίσκεται στον άνθρωπο στο χρωμόσωμα 7 και η πρωτεΐνη που παράγεται από τη μετάφραση του γονιδίου έχει 167 αμινοξέα. Κατά τη μεταφορά της στα μικροσωμάτια αποκόπτονται 21 αμινοξέα, άρα η λεπτίνη βρίσκεται στην κυκλοφορία με 146 αμινοξέα.⁵⁴ Οι διαμεμβρανικοί υποδοχείς της λεπτίνης εντοπίζονται σε πολλούς ιστούς και όργανα και παρουσιάζουν πολλές ομοιότητες με τους υποδοχείς άλλων κυτοκινών ιδίως με την κλάση I.⁵⁵ Υπάρχουν 6 ισομορφές του υποδοχέα *Ob-R* ή *LepR* στον άνθρωπο (*Ob-Ra*, *Ob-Rb*, *Ob-Rc*, *Ob-Rd*, *Ob-Re*, *Ob-Rf*)⁵⁶ οι οποίες μοιράζονται κοινό εξωκυττάριο χώρο και ο υποδοχέας *Ob-Rb* είναι ο υπεύθυνος για τη μετάδοση του σήματος, αφού κατέχει σχεδόν ολόκληρο το ενδοκυττάριο τμήμα. Η ενδοκυττάρια μεταφορά του σήματος ενεργοποιείται με διάφορες οδούς (*JAK2/STAT3*, *JAK2/STAT5*, *PI3K*, *MAPK*, *AMPK*, *mTOR*)⁵⁷. Ο υποδοχέας *Rb* εκφράζεται στον υποθάλαμο, ενώ οι υποδοχείς *Ra* και *Rc* βοηθούν στην πρόσληψη της λεπτίνης από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η εκκρινόμενη ισομορφή *Re* ρυθμίζει τα επίπεδα της ελεύθερης λεπτίνης στην κυκλοφορία.⁵⁸ Η λεπτίνη συντίθεται κυρίως στο λευκό λιπώδη ιστό με κάποιες ενδείξεις σύνθεσής της και στο φαιό.⁵⁹ Τα επίπεδα λεπτίνης από το γαστρικό βλεννογόνο μπαίνουν πιο άμεσα στην κυκλοφορία από αυτά των λιποκυττάρων, σαν άμεση απόκριση στην πρόσληψη της τροφής.⁶⁰ Σημαντικό όργανο-στόχος και σημείο παραγωγής της λεπτίνης είναι και ο πλακούντας, επηρεάζοντας άμεσα και την ανάπτυξη του εμβρύου.⁶¹ Άλλες θέσεις παραγωγής αποτελούν οι ωθήκες, ο μαστός και ο μυελός των οστών.⁶² Σε φυσιολογικές συνθήκες, η λεπτίνη στον οργανισμό βρίσκεται σε αναλογία με την ποσότητα σωματικού λίπους και το δείκτη μάζας σώματος, συνεπώς με την αύξηση των

λιποκυττάρων αυξάνεται και η παραγωγή της λεπτίνης, ώστε να επιδράσει στον υποθάλαμο, να ελαττώσει την όρεξη και να αυξήσει το μεταβολικό ρυθμό προς ελάττωση του λιπώδους ιστού. Η λεπτίνη θεωρείται προσαρμοστικός μηχανισμός σε κάθε μεταβολή πρόσληψης τροφής και αλλαγής του ενεργειακού ισοζυγίου, ωστόσο οι μεταβολές αυτές μπορεί να επιφέρουν μεταβολικές και ενδοκρινολογικές διαταραχές ιδιαίτερα σε άτομα παιδικής ηλικίας.⁶³ Επίσης, ο έλεγχος του μεταβολισμού της μητέρας επηρεάζει την ανάπτυξη του εμβρύου αλλά και τη μεταβολική του συμπεριφορά στη μετέπειτα ζωή του. Η αυξητική ορμόνη και οι γαλακτογόνες ορμόνες του πλακούντα επάγουν την αντίσταση της μητέρας στην ινσουλίνη και διευκολύνουν τη διέλευση των απαραίτητων θρεπτικών στοιχείων για την εμβρυϊκή ανάπτυξη.⁶⁴

3.2.2 Κύριες δράσεις της λεπτίνης και πιθανές κλινικές εφαρμογές

Η λεπτίνη φέρεται να είναι η ορμόνη που θα ενημερώσει τα ζωτικά όργανα του οργανισμού για τα ενεργειακά αποθέματα. Εκτός από τη ρύθμιση του σωματικού βάρους, η λεπτίνη συμμετέχει σε διεργασίες και άλλων συστημάτων όπως αιμοποιητικών, ενδοκρινικών, οστικού μεταβολισμού, αναπαραγωγικού και ανοσοποιητικού. Η υπολεπτιναιμία αποτελεί κατάσταση αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου και το κεντρικό νευρικό σύστημα επιμελείται για την αύξηση της όρεξης και τη μείωση της κατανάλωσης ενέργειας. Η ανορεξιόγόνος δράση της λεπτίνης συνοψίζεται στη διέγερση νευρώνων του υποθαλάμου που παράγουν προοπιομελανοκορτίνη (*POMC*) και σε καταστολή των νευρώνων που εκκρίνουν τα νευροπεπτίδια *AgRP/NPY* με ορεξιόγονο δράση.⁶⁵ Η δράση αυτή αντιτίθεται στην ορεξιόγονο της γκρελίνης όπως θα αναφερθεί παρακάτω. Φαίνεται ότι η λεπτίνη λειτουργεί σαν ένα σήμα για το αίσθημα κορεσμού ώστε να εμποδίσει την ανάπτυξη της παχυσαρκίας αλλά και σαν σήμα για το αίσθημα πείνας ώστε να διατηρήσει το λιπώδη ιστό σε περιόδους ενεργειακού ελλείμματος, λειτουργία στην οποία η ορμόνη αποδίδει καλύτερα.⁶⁶ Ωστόσο, η ανορεξιόγονο αυτή δράση που θα έπρεπε να ακολουθεί την αυξημένη λεπτίνη συχνά εμποδίζεται από την ανάπτυξη αντίστασης στη δράση της. Τα επίπεδα λεπτίνης πα-



Εικόνα 4. Τρισδιάστατη δομή της γκρελίνης (*Ghrelin*) σε υδατικό διάλυμα [Protein Database (PDB) ID: 2JSJ] (**A**) και σε διάλυμα Sodium Dodecylsulfate (SDS) και Dodecylphosphocholine (DPC) (SDS/DPC) [Protein Database (PDB) ID: 2JSH] (**B**).

ρουσιάζουν σημαντικές διαφορές κατά την παιδική και εφηβική ηλικία σύμφωνα με το φύλο. Στα αγόρια, υπάρχει μία μέγιστη τιμή στον ορό κατά την προεφηβική ηλικία ακολουθούμενη από αύξηση ελεύθερης τεστοστερόνης, αυξητικής ορμόνης (*GH*) και ινσουλινομόρφου αυξητικού παράγοντα (σωματομεδίνης *C*, *IGF-1*), ωστόσο με την είσοδο στην εφηβεία τα επίπεδα λεπτίνης επανέρχονται σε κανονικά επίπεδα. Στα κορίτσια, τα επίπεδα λεπτίνης είναι υψηλότερα από τα αγόρια καθ' όλη την εφηβεία λόγω της συνάρτησης με τα επίπεδα οιστρογόνων με αποτέλεσμα να παρατηρούνται μεγαλύτερη έκκριση λεπτίνης από το λιπώδη ιστό, υψηλότερη αναλογία υποδόριου προς σπλαχνικού λίπους, χαμηλότερα επίπεδα πρωτεϊνών που δεσμεύουν τη λεπτίνη και υψηλότερα επίπεδα ελεύθερης λεπτίνης στην κυκλοφορία⁶⁷. Σε άτομα με παχυσαρκία, η συγκέντρωση της λεπτίνης στην κυκλοφορία είναι αυξημένη (υπερλεπτιναιμία) που εκφράζεται με χαμηλά επίπεδα υποδοχέων λεπτίνης και υψηλά επίπεδα ελεύθερης λεπτίνης στον οργανισμό. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της γραμμικής ανάπτυξης του παιδιού και την πρόωμη ωρίμανση των οστών, ενώ η αντίσταση στη λεπτίνη μπορεί να επιφέρει υπερφαγία, υπεριν-

σουλιναίμια, υπεργλυκαιμία, διαβήτη και αύξηση της μάζας του λιπώδους ιστού⁶⁸. Επιπλέον, όταν τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης (*GH*) σε παχύσαρκα παιδιά είναι χαμηλά, αυτά παρουσιάζουν μειωμένα, φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα ινσουλινομόρφου αυξητικού παράγοντα (σωματομεδίνης *C*, *IGF-1*) ή υποδοχέων της αυξητικής ορμόνης και συνεχίζουν τη σωματική τους ανάπτυξη, ένας μηχανισμός που έχει αποδοθεί σε διάφορες θεωρίες με επικρατέστερη το ότι η λεπτίνη δρα σαν έμμεσος παράγοντας σκελετικής ανάπτυξης των παχύσαρκων παιδιών⁶⁹. Ωστόσο, υπάρχει διαρκής ανάγκη να διαλευκανθεί καλύτερα το τρίπτυχο λεπτίνη- παχυσαρκία- αντίσταση στην ινσουλίνη στην παιδική και εφηβική ηλικία λόγω των καρδιαγγειακών επιπτώσεων, των ενδοκρινικών παραγόντων κινδύνου και του σακχαρώδους διαβήτη. Στον αντίποδα, σε περιπτώσεις βουλιμίας ή ανορεξίας, η λεπτίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη, την πορεία και την αντιμετώπιση των διατροφικών αυτών διαταραχών⁷⁰. Έχει διαπιστωθεί έπειτα από πειραματικές μελέτες σε ποντίκια, ότι η έλλειψη λεπτίνης οδηγεί σε διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος όπως υπογονιμότητα ή και στειρότητα⁷¹, γεγονός που οδήγησε σε συμπερά-

Πίνακας 2. ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ Η ΜΕΙΩΜΕΝΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ

Αυξημένη έκκριση λεπτίνης	Μειωμένη έκκριση λεπτίνης
Παχυσαρκία	Συγγενής έλλειψη λεπτίνης
Υπερφαγία	Λιποδυστροφία
Συναισθηματικό στρες	Κάπνισμα
Αλκοόλ	Κακή ή μειωμένη πρόσληψη πρωτεΐνης
Χρόνιες ηπατικές παθήσεις	Έλλειψη ύπνου
Ινσουλίνη	Έλλειψη φυσικής δραστηριότητας
Οιστρογόνα	Ανδρογόνα, τεστοστερόνη
Γλυκοκορτικοειδή	Αυξητική ορμόνη
Άλλες κυτοκίνες	

σματα για το ρόλο της λεπτίνης στην ανάπτυξη των δευτερογενών φυλετικών χαρακτηριστικών κατά την παιδική και εφηβική ηλικία⁷². Επίσης, τα γλυκοκορτικοειδή (π.χ. δεξαμεθαζόνη) προάγουν την έκφραση του γονιδίου της λεπτίνης καθώς και την έκκρισή της ανεξάρτητα από την ποσότητα της τροφής που προσλαμβάνεται⁷³. Στο ανοσοποιητικό σύστημα, τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης προάγουν την παραγωγή κυτοκινών (*TNF-α*, *IL-*) και ασθενείς με συγγενή έλλειψη λεπτίνης παρουσιάζουν χαμηλές ανοσολογικές αποκρίσεις που οφείλονται σε χαμηλή λειτουργικότητα των *CD4+* λεμφοκυττάρων, κάτι που αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση λεπτίνης σε συνιστώμενες και ελεγχόμενες δόσεις⁷⁴. Στον Πίνακα 2 παρατίθενται οι περιπτώσεις όπου παρατηρείται αυξημένη ή μειωμένη έκκριση λεπτίνης.

Η χορήγηση λεπτίνης επίσης ενδείκνυται για την ομαλοποίηση του κερκάδιου ρυθμού των θυρεοειδικών ορμονών, εφόσον και η ίδια μαζί με την αδιπνονεκτίνη παρουσιάζουν κερκάδιο ρυθμό⁷⁵. Έπειτα, η χορήγηση λεπτίνης ή ανασυνδυασμένης ή με ευαισθητοποιητές βελτιώνει το μεταβολισμό της γλυκόζης, τα επίπεδα ινσουλίνης, χοληστερόλης και

τριγλυκεριδίων⁷⁶. Σε αιμοποιητικό επίπεδο, σε περίπτωση αύξησης επιπέδων λεπτίνης στα παχύσαρκα άτομα παρατηρείται και αύξηση των αιμοπεταλίων καθιστώντας τη έναν από τους κινδύνους καρδιαγγειακής νόσου⁷⁷. Χορήγηση λεπτίνης χρησιμοποιήθηκε επίσης σε περιπτώσεις υποθαλαμικής αμηνόρροιας⁷⁸, λιποατροφίας και πολυκυστικών ωοθηκών⁷⁹. Τέλος, κλινική εφαρμογή άρχισε να αποκτά η ουσία *metreleptin*, παράγωγη της λεπτίνης⁸⁰ στις περιπτώσεις λιποδυστροφίας και ανεπάρκειας λεπτίνης, καθώς και η προσέγγιση του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος⁸¹.

3.3 Γκρελίνη

3.3.1 Δομή και βιολογία

Η ανακάλυψη της γκρελίνης (*Ghrelin- Growth Hormone Release Inducing*) τοποθετείται το 1999, μετά την ταυτοποίηση του υποδοχέα των εκκριταγωγών πεπτιδίων της αυξητικής ορμόνης (*GHS-R*) το 1996 όπου και η γκρελίνη αναγνωρίστηκε ως ο ενδογενής παράγοντας που συνδέεται σε αυτόν⁸². Στην Εικόνα 4 δίνεται η τρισδιάστατη δομή της γκρελίνης. Έτσι η γκρελίνη είναι ένα από τα πεπτίδια που διεγείρουν την έκκριση της αυξητικής ορμόνης, με το γονίδιο της να βρίσκεται στον άνθρωπο στο χρωμόσωμα 3. Είναι ένα πεπτίδιο με ορεξιόγόνιο δράση, εντοπίζεται στον στόμαχο και αποτελείται από 28 αμινοξέα. Η μετάφραση του γονιδίου δίνει προϊόν πεπτίδιο με 117 αμινοξέα, την προπρογκρελίνη. Όταν αποκόπτεται το πεπτίδιο σήματος προκύπτει η προγκρελίνη με 94 αμινοξέα και με τη διάσπαση της προγκρελίνης προκύπτει η γκρελίνη με 28 αμινοξέα. Τα αμινοξέα που υπολείπονται της διάσπασης αποτελούν την C-γκρελίνη από την οποία πιθανότατα προέρχεται η ομπεστατίνη. Μετά τη διαδικασία της μετάφρασης παρατηρήθηκε μια τροποποίηση του μορίου της γκρελίνης που αποδόθηκε σε ακυλίωση ενός αμινοξέος της, της σερίνης στη θέση 3 (*Ser3*), διαδικασία απαραίτητη για την ενεργοποίησή της. Η ακυλίωση καταλύεται από το ένζυμο *ghrelin-o-acyltransferase* (*GOAT*) με την ανακάλυψή του το 2008 και την εντόπισή του στο πάγκρεας και τον στόμαχο του ανθρώπινου οργανισμού. Τα λιπαρά οξέα που χρησιμοποιούνται για την ακυλίωση της γκρελίνης προέρχονται κυρίως από την τροφή⁸³. Ωστόσο, η γκρελίνη που

βρίσκεται στην κυκλοφορία και στον στόμαχο είναι κατά το μεγαλύτερο μέρος της σε μη ακυλιωμένη μορφή (*des- acyl ghrelin*), η οποία δεν συνδέεται με τον υποδοχέα *GHS-R* ούτε προάγει την έκκριση αυξητικής ορμόνης. Σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η ακυλιωμένη γκρελίνη συμβάλλει στην πτώση της αρτηριακής πίεσης σε υγιή άτομα κάτι που δεν συνέβη με τη μη ακυλιωμένη⁸⁴. Η δράση της μη ακυλιωμένης μορφής και η σχέση της με την ακυλιωμένη και τους υποδοχείς της γκρελίνης βρίσκεται ακόμα υπό μελέτη. Ο υποδοχέας της γκρελίνης ανήκει στην ίδια οικογένεια με τους υποδοχείς και άλλων πεπτιδίων που σχετίζονται με την ορεξιόγόνος δράση και γενικά τις λειτουργίες του γαστρεντερικού συστήματος και η σύνδεση της γκρελίνης με τον υποδοχέα της έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου⁸⁵.

Ο υποδοχέας εντοπίζεται κυρίως στον τοξοειδή και μέσο κοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου και στον ιππόκαμπο, ενώ πολύ λιγότερο συναντάται στην υπόφυση και τη μέλαινα ουσία⁸⁶. Το *mRNA* του υποδοχέα της γκρελίνης συναντάται σε πολλά όργανα κάτι που συνεπάγεται τη γενικευμένη δράση της γκρελίνης στον οργανισμό⁸⁷. Τα κύτταρα της γκρελίνης έχουν απαντηθεί με διάφορες ονομασίες *A-like cells*, *X-cells*, *X/A-like cells*, *P/D1 cells* και *Gr cells* (από τη συντομογραφία της γκρελίνης) ενώ αποτελούν το 20% των ενδοκρινικών κυττάρων στον στόμαχο και εντοπίζονται και σε άλλα σημεία του γαστρεντερικού αλλά σε μειωμένο αριθμό. Η γκρελίνη παράγεται εκτός από τον στόμαχο, στο πάγκρεας (κύτταρα *Epsilon*), στην υπόφυση, τους νεφρούς, τον πλακούντα κ.α., αλλά σε μικρότερες ποσότητες⁸⁸. Καθώς τα επίπεδα γκρελίνης μειώνονται με την πρόσληψη της τροφής, διαπιστώνεται ότι η γλυκόζη προκαλεί την ελάττωσή της⁸⁹. Επίσης, η γκρελίνη παρουσιάζει, όπως και οι αδιποκίνες, κερκάρδιο ρυθμό με αύξησή της κατά τη νύχτα, αλλά σε φυσιολογικού βάρους άτομα και όχι σε παχύσαρκα στα οποία η συγκέντρωσή της παραμένει σε χαμηλά επίπεδα, υποδεικνύοντας ότι οι διαταραχές ύπνου ειδικά κατά την παιδική και εφηβική ηλικία αυξάνουν τον κίνδυνο μεταβολικών διαταραχών και παχυσαρκίας⁹⁰. Η περίπτωση όπου παρατηρούνται υψηλά επίπεδα γκρελίνης είναι στο σύνδρομο *Prader- Willi*.

3.3.2 Κύριες δράσεις της γκρελίνης και πιθανές κλινικές εφαρμογές

Ο κύριος μηχανισμός της γκρελίνης είναι η μεταφορά πληροφορίας στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) σε ό,τι αφορά τις ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού. Η γκρελίνη, με την ισχυρή ορεξιόγόνος δράση της, θεωρείται ανταγωνιστής της λεπτίνης προκαλώντας την αύξηση των πεπτιδίων *NPY* και *AgRP*, ελάττωση της παραγωγής *POMC* (με ανορεξιόγόνος δράση) στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου και η επίδρασή της πραγματοποιείται μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου, ενώ προάγει επίσης την παραγωγή της ορεξίνης (με ορεξιόγόνος δράση)⁹¹. Μέσω αυτής της οδού, αλλά έμμεσα, παρατηρείται και αύξηση της έκκρισης αυξητικής ορμόνης, που διεγείρεται πάλι από τη γκρελίνη αν και η κύρια οδός επίδρασης- απόκρισης είναι ο πρόσθιος λοβός της υπόφυσης⁹². Η γκρελίνη όπως αναφέρθηκε, σχετίζεται με την έκκριση της αυξητικής ορμόνης και το μεταβολισμό της γλυκόζης. Ως γνωστόν, η αυξητική ορμόνη βοηθά στη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης σε περιπτώσεις μειωμένης τροφής και με την αύξησή της παρατηρείται μείωση της *IGF-1*, ενώ τα λιπαρά οξέα κινητοποιούνται για την κάλυψη των αναγκών. Σε περίπτωση κορεσμού των αποθεμάτων λίπους, η *GH* προάγει τη γλυκονογένεση, ενώ θεωρείται ότι ανταγωνίζεται τη δράση της ινσουλίνης. Συνεπώς, η αύξηση της γκρελίνης ενισχύει την έκκριση της *GH* της οποίας η δράση είναι διαβητογόνος, όπως σε περιπτώσεις χορήγησης *GH* σε παιδιά με διαταραχές σωματικής ανάπτυξης, έπειτα από πρόσφατη μελέτη που τονίζει όμως ότι απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση. Επίσης, τα επίπεδα της γκρελίνης στο έμβρυο είναι υψηλότερα από αυτά των ενηλίκων, γεγονός που επιβεβαιώνει την ανάμειξή της στη διαφοροποίηση και ανάπτυξη των σωματοτρόπων κυττάρων (εκκριτικών κυττάρων αυξητικής ορμόνης) καθώς επίσης και την παρουσία της γκρελίνης και των υποδοχέων της σε διάφορα όργανα κατά την εμβρυική ηλικία. Σε καρδιαγγειακό επίπεδο, η γκρελίνη ασκεί προστατευτική δράση με μείωση της αρτηριακής πίεσης και καταστολή του οξειδωτικού στρες⁸⁹, ενώ σύμφωνα με μελέτες μπορεί να συμβάλλει στην αντιμετώπιση καρδιαγγειακών παθήσεων. Στον οστικό

μεταβολισμό των παιδιών, η συμμετοχή της γκρελίνης είναι ακόμα υπό συζήτηση και πιθανολογείται ότι λειτουργεί έμμεσα με τις δύο ισομορφές της (*acyl* και *des-acyl*) στους οστεοβλάστες καθώς και ότι η δράση της εξαρτάται από τη σύσταση του σώματος (αναλογία λίπους και μυϊκής μάζας) σε παχύσαρκα και υγιή παιδιά. Σε ανοσοποιητικό επίπεδο, η γκρελίνη ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση είτε έναντι διάφορων κυτοκινών (*TNF-α*, *IL-*) είτε ενάντια στη φλεγμονώδη δράση της λεπτίνης η οποία όπως προαναφέρθηκε αυξάνει τα επίπεδα των κυτοκινών αυτών όταν είναι και αυτή αυξημένη, καθώς επίσης και σε σοβαρές καταστάσεις σήψης όπου μπορούν να αξιοποιηθούν οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις της⁹³. Η γκρελίνη αυξάνει την έκκριση και άλλων ορμονών εκτός από την αυξητική όπως προλακτίνη, αντιδιουρητική ορμόνη, αλδοστερόνη και σε μικρότερο βαθμό την κορτιζόλη. Επίσης, η γκρελίνη, λόγω και της άμεσης σχέσης με την αυξητική ορμόνη, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις περιπτώσεις υπερανδρογονισμού, συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και αμηνόρροιας στην εφηβική ηλικία των κοριτσιών⁹⁴. Η χορήγηση της γκρελίνης ενδείκνυται για τη διάγνωση της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης *GH*, αντικαθιστώντας τη χορήγηση ινσουλίνης για πρόκληση υπογλυκαιμίας⁹⁵. Για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, θα περίμενε κανείς ότι η καταστολή της ορεξιόγону δράσης της γκρελίνης θα έλυσε το ζήτημα, ωστόσο οι μηχανισμοί που εμπλέκονται είναι αρκετά πολύπλοκοι και απαιτείται περισσότερη έρευνα ειδικά σε ό,τι αφορά τους υποδοχείς και αντίστροφους αγωνιστές της γκρελίνης ως δυνητικούς φαρμακευτικούς στόχους. Παράδειγμα αποτελεί η ομπεστατίνη που μπορεί να αναστείλει την γκρελίνη και να συμβάλει στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Η βιολογία της γκρελίνης και η δράση της στα συστήματα κεντρίζει το ενδιαφέρον για μεγαλύτερη διερεύνηση ως μελλοντικός θεραπευτικός παράγοντας.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Διαπιστώνει κανείς, ότι οι ορμόνες και οι κυτοκίνες

που εμπλέκονται στην παιδική και ενήλικη παχυσαρκία είναι πολυάριθμες. Η παθογένεση της παχυσαρκίας καθώς και η συννοσηρότητα οφείλονται σε πολύπλοκους μηχανισμούς και επιπλοκές. Η λεπτίνη είναι υπεύθυνη για τη μακροπρόθεσμη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιοστασίας, ενώ η ορεξιόγόνος δράση της γκρελίνης αποσκοπεί σε βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα. Χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης σε συνδυασμό με άλλες κυτοκίνες μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή και τραυματισμό διαφόρων ιστών και οργάνων. Οι ορμόνες με ορεξιόγόνου ή ανορεξιόγόνου δράση, εκτός από τη δράση στον υποθάλαμο, μπορούν να επηρεάσουν και την εμβρυική ανάπτυξη, με πιθανές συνέπειες στην παιδική και ενήλικη ζωή. Για παράδειγμα η γκρελίνη που σχετίζεται άμεσα με τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των σωματοτρόπων επηρεάζει τη σωματική ανάπτυξη των παιδιών και τα επίπεδά της είναι μεγαλύτερα από αυτά των ενηλίκων. Η παρουσία του *mRNA* της λεπτίνης στο στομαχικό βλεννογόνο του εμβρύου υποδηλώνει το ρόλο της λεπτίνης στην ανάπτυξη του γαστρεντερικού συστήματος, ενώ συγγενείς ανωμαλίες στο πάγκρεας μπορούν να οδηγήσουν σε συμπεράσματα για την επιρροή της ινσουλίνης στην εμβρυική ανάπτυξη. Η αδιπονεκτίνη ενδέχεται να επηρεάζει τα βιομετρικά χαρακτηριστικά των εμβρύων με την παρουσία στον πλακούντα, τον ομφάλιο λώρο και το μητρικό γάλα. Οι διαφορετικές συγκεντρώσεις των ορμονών αυτών στην εμβρυική και παιδική ηλικία εγείρουν το ερώτημα κατά πόσο αυτές μπορούν να τροποποιηθούν για να αποφευχθεί η εμφάνιση της παχυσαρκίας. Αποδεικνύεται συνεχώς ότι η παιδική παχυσαρκία είναι μια πολυπαραγοντική νόσος όπου στις περισσότερες περιπτώσεις δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί φαρμακολογικά ή χειρουργικά εκτός ελαχίστων εξαιρέσεων αλλά με μεθόδους υψηλού ρίσκου. Συνεπώς η πρόληψη, οι σωστές οικογενειακές διατροφικές συνήθειες και η φυσική δραστηριότητα αποτελούν την καλύτερη ασπίδα για την υγεία των παιδιών σε συνδυασμό με τροποποιημένες θεραπευτικές προσεγγίσεις που ερευνώνται έως σήμερα. ■

ΑΚΡΩΝΥΜΙΟ	ΟΡΟΙ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ	ΟΡΟΙ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ
WHO	World Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
BMI	Body-Mass Index	Δείκτης Μάζας Σώματος
BIA	Bio-Impedance Analysis	Ανάλυση Βιοεμπέδησης
ΗΠΑ		Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής
GOAT	Ghrelin-o-Acyltransferase	
PPAR	peroxisome proliferator activated receptor	
GH	Growth Hormone	Αυξητική ορμόνη
PRL	Prolactin	Προλακτίνη
SDS	Sodium Dodecylsulfate	
SDS/DPC	micelles of Sodium Dodecylsulfate (SDS) and Dodecylphosphocholine (DPC)	
DPC	Dodecylphosphocholine	
PDB	Protein Database	

Recent advances on the role of adiponectin, leptin and ghrelin in childhood obesity

Margarita Theodorakidou, Kyriaki Hatziagapiou, Olti Alexandra Nikola, George Landis and George I. Lambrou

First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens, Chormelio Research Laboratory, Thivon & Levadeias, 11527, Goudi

Childhood obesity has evolved into a 21st century epidemic disease, according to national and international statistic data. The main causes of childhood obesity are considered to be diets of poor quality, modern lifestyle and to a smaller scale, but still important, pathophysiological disorders. Further investigation needed, led to studies of molecular factors likely to have a significant role in obesity and its mechanisms. These molecules, identified as biologically active peptides, are adiponectin, leptin and ghrelin. Adiponectin and leptin belong to adipokines, cytokines mainly

secreted by adipose tissue and ghrelin, although a peptide hormone as well, is produced in the gastrointestinal tract. Despite their differences in secretion and appetite regulation, their complicity in the biological processes of the human organism rendered them molecules of great dynamic in adult and childhood obesity with recent studies showing their possible early fetal action proceeding up to adulthood. The present study attempts to review the existing literature of the three peptide hormones and their potential participation in childhood obesity treatment.

KEY WORDS: childhood obesity; adiponectin; adipokines; leptin; ghrelin

REFERENCES

1. Barness LA, Opitz JM, Gilbert-Barness E. Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects. *American journal of medical genetics.* 2007;143A(24):3016-34.
2. Flegal KM, Wei R, Ogden C. Weight-for-stature compared with body mass index-for-age growth charts for the United States from the Centers for Disease Control and Prevention. *The American journal of clinical nutrition.* 2002;75(4):761-6.
3. Yu ZB, Han SP, Zhu GZ, Zhu C, Wang XJ, Cao XG, et al. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2011;12(7):525-42.
4. El-Behadli AF, Sharp C, Hughes SO, Obasi EM, Nicklas TA. Maternal depression, stress and feeding styles: towards a framework for theory and research in child obesity. *Br J Nutr.* 2015;113 Suppl(S1):S55-71.
5. Lau EY, Liu J, Archer E, McDonald SM, Liu J. Maternal weight gain in pregnancy and risk of obesity among offspring: a systematic review. *J Obes.* 2014;2014:524939.
6. Koren D, Levitt Katz LE, Brar PC, Gallagher PR, Berkowitz RI, Brooks LJ. Sleep architecture and glucose and insulin homeostasis in obese adolescents. *Diabetes Care.* 2011;34(11):2442-7.
7. Schwartz BS, Pollak J, Bailey-Davis L, Hirsch AG, Cosgrove SE, Nau C, et al. Antibiotic use and childhood body mass index trajectory. *International Journal of Obesity.* 2016;40(4):615-21.
8. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition.* 2013;98(4):1084-102.
9. Epstein LH, Roemmich JN, Robinson JL, Paluch RA, Winiewicz DD, Fuerch JH, et al. A randomized trial of the effects of reducing television viewing and computer use on body mass index in young children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine.* 2008;162(3):239-45.
10. Bouchard C. Genetic determinants of regional fat distribution. *Hum Reprod.* 1997;12 Suppl 1(suppl_1):1-5.
11. Vaisse C, Clement K, Durand E, Hercberg S, Guy-Grand B, Froguel P. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest.* 2000;106(2):253-62.
12. Farooqi IS, O'Rahilly S. 20 years of leptin: human disorders of leptin action. *J Endocrinol.* 2014;223(1):T63-70.
13. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Mechanisms of obesity in Prader-Willi syndrome. *Pediatric obesity.* 2018;13(1):3-13.
14. Reinehr T, Hinney A, de Sousa G, Austrup F, Hebebrand J, Andler W. Definable somatic disorders in overweight children and adolescents. *J Pediatr.* 2007;150(6):618-22, 22 e1-5.
15. Link K, Moell C, Garwicz S, Cavallin-Stahl E, Bjork J, Thilen U, et al. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2004;89(10):5003-12.
16. Reekie J, Hosking SP, Prakash C, Kao KT, Juonala M, Sabin MA. The effect of antidepressants and antipsychotics on weight gain in children and adolescents. *Obes Rev.* 2015;16(7):566-80.
17. Hamed SA. Antiepileptic drugs influences on body weight in people with epilepsy. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8(1):103-14.
18. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. *The New England journal of medicine.* 2015;373(14):1307-17.
19. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2013;98(12):4565-92.
20. Spilsbury JC, Storfer-Isser A, Rosen CL, Redline S. Remission and incidence of obstructive sleep apnea from middle childhood to late adolescence. *Sleep.* 2015;38(1):23-9.
21. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Suys B, Rooman RP, Van Gaal L, et al. Sleep-disor-

- dered breathing in overweight and obese children and adolescents: prevalence, characteristics and the role of fat distribution. *Arch Dis Child*. 2007;92(3):205-8.
22. Tsai HJ, Wang G, Hong X, Yao TC, Ji Y, Radovick S, et al. Early Life Weight Gain and Development of Childhood Asthma in a Prospective Birth Cohort. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(10):1197-204.
 23. Fang Y-L, Chen H, Wang C-L, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit model". *World journal of gastroenterology*. 2018;24(27):2974.
 24. Sundaram SS, Halbower AC, Klawitter J, Pan Z, Robbins K, Capocelli KE, et al. Treating Obstructive Sleep Apnea and Chronic Intermittent Hypoxia Improves the Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *J Pediatr*. 2018;198:67-75 e1.
 25. Chan G, Chen CT. Musculoskeletal effects of obesity. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(1):65-70.
 26. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(6):901-16; quiz 17-20.
 27. Brara SM, Koebnick C, Porter AH, Langer-Gould A. Pediatric idiopathic intracranial hypertension and extreme childhood obesity. *J Pediatr*. 2012;161(4):602-7.
 28. Sagar R, Gupta T. Psychological Aspects of Obesity in Children and Adolescents. *Indian J Pediatr*. 2018;85(7):554-9.
 29. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *The Journal of biological chemistry*. 1995;270(45):26746-9.
 30. Savino F, Petrucci E, Nanni G. Adiponectin: an intriguing hormone for paediatricians. *Acta Paediatr*. 2008;97(6):701-5.
 31. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and biophysical research communications*. 1999;257(1):79-83.
 32. Simpson F, Whitehead JP. Adiponectin—it's all about the modifications. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2010;42(6):785-8.
 33. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *Journal of biochemistry*. 1996;120(4):803-12.
 34. Iliodromiti S, Sassarini J, Kelsey TW, Lindsay RS, Sattar N, Nelson SM. Accuracy of circulating adiponectin for predicting gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2016;59(4):692-9.
 35. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Adiponectin receptors: A review of their structure, function and how they work. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;28(1):15-23.
 36. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(11 Suppl 1):S64-73.
 37. Kotani Y, Yokota I, Kitamura S, Matsuda J, Naito E, Kuroda Y. Plasma adiponectin levels in newborns are higher than those in adults and positively correlated with birth weight. *Clinical endocrinology*. 2004;61(4):418-23.
 38. Reitman ML, Bi S, Marcus-Samuels B, Gavrilova O. Leptin and its role in pregnancy and fetal development—an overview. *Biochemical Society transactions*. 2001;29(Pt 2):68-72.
 39. Simpson J, Smith AD, Fraser A, Sattar N, Lindsay RS, Ring SM, et al. Programming of adiposity in childhood and adolescence: associations with birth weight and cord blood adipokines. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;102(2):499-506.
 40. Iniguez G, Soto N, Avila A, Salazar T, Ong K, Dunger D, et al. Adiponectin levels in the first two years of life in a prospective cohort: relations with weight gain, leptin levels and insulin sensitivity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(11):5500-3.
 41. Mantzoros C, Petridou E, Alexe DM, Skalkidou A, Dessypris N, Papathoma E, et al. Serum adiponectin concentrations in relation to maternal and perinatal characteristics in newborns. *European journal of endocrinology / European Federation of Endo-*

- crine Societies. 2004;151(6):741-6.
42. Oshima K, Nampei A, Matsuda M, Iwaki M, Fukuhara A, Hashimoto J, et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;331(2):520-6.
 43. Pont SJ, Puhl R, Cook SR, Slusser W, Section On O, Obesity S. Stigma Experienced by Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics*. 2017;140(6):e20173034.
 44. Badillo-Suarez PA, Rodriguez-Cruz M, Nieves-Morales X. Impact of Metabolic Hormones Secreted in Human Breast Milk on Nutritional Programming in Childhood Obesity. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2017;22(3):171-91.
 45. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(6):1595-9.
 46. Waragai M, Ho G, Takamatsu Y, Sekiyama K, Sugama S, Takenouchi T, et al. Importance of adiponectin activity in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4(8):591-600.
 47. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999;100(25):2473-6.
 48. Petridou E, Mantzoros C, Dessypris N, Koukoulomatis P, Addy C, Voulgaris Z, et al. Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: a case-control study in Greece. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(3):993-7.
 49. Petridou E, Mantzoros CS, Dessypris N, Dikaloti SK, Trichopoulos D. Adiponectin in relation to childhood myeloblastic leukaemia. *Br J Cancer*. 2006;94(1):156-60.
 50. Bloemer J, Pinky PD, Govindarajulu M, Hong H, Judd R, Amin RH, et al. Role of Adiponectin in Central Nervous System Disorders. *Neural Plast*. 2018;2018:4593530.
 51. Hossain MM, Mukheem A, Kamarul T. The prevention and treatment of hypoadiponectinemia-associated human diseases by up-regulation of plasma adiponectin. *Life Sci*. 2015;135:55-67.
 52. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-32.
 53. 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.
 54. Lammert A, Kiess W, Bottner A, Glasow A, Kratzsch J. Soluble leptin receptor represents the main leptin binding activity in human blood. *Biochemical and biophysical research communications*. 2001;283(4):982-8.
 55. Myers MG, Jr. Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:287-304.
 56. Funahashi H, Yada T, Suzuki R, Shioda S. Distribution, function, and properties of leptin receptors in the brain. *Int Rev Cytol*. 2003;224:1-27.
 57. Soliman AT, Yasin M, Kassem A. Leptin in pediatrics: a hormone from adipocyte that wheels several functions in children. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(Suppl 3):S577.
 58. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent progress in hormone research*. 2004;59:305-32.
 59. Siegrist-Kaiser CA, Pauli V, Juge-Aubry CE, Boss O, Pernin A, Chin WW, et al. Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. *J Clin Invest*. 1997;100(11):2858-64.
 60. Cammisotto P, Bendayan M. A review on gastric leptin: the exocrine secretion of a gastric hormone. *Anat Cell Biol*. 2012;45(1):1-16.
 61. Schanton M, Maymo JL, Perez-Perez A, Sanchez-Margalet V, Varone CL. Involvement of leptin in the molecular physiology of the placenta. *Reproduction*. 2018;155(1):R1-R12.
 62. Elias CF, Purohit D. Leptin signaling and circuits in puberty and fertility. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(5):841-62.
 63. Miller R, Tanofsky-Kraff M, Shomaker LB, Field SE, Hannallah L, Reina SA, et al. Serum leptin and loss of control eating in children and adolescents. *International journal of obesity (2005)*. 2014;38(3):397-403.
 64. Newbern D, Freemark M. Placental hormones

- and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18(6):409-16.
65. Gong L, Yao F, Hockman K, Heng HH, Morton GJ, Takeda K, et al. Signal transducer and activator of transcription-3 is required in hypothalamic agouti-related protein/neuropeptide Y neurons for normal energy homeostasis. *Endocrinology.* 2008;149(7):3346-54.
 66. Engineer DR, Garcia JM. Leptin in anorexia and cachexia syndrome. *Int J Pept.* 2012;2012:287457.
 67. Dearden L, Bouret SG, Ozanne SE. Sex and gender differences in developmental programming of metabolism. *Mol Metab.* 2018;15:8-19.
 68. Garcia-Cardona MC, Huang F, Garcia-Vivas JM, Lopez-Camarillo C, Navarro BED, Olivos EN, et al. DNA methylation of leptin and adiponectin promoters in children is reduced by the combined presence of obesity and insulin resistance. *International Journal of Obesity.* 2014;38(11):1457-65.
 69. Masarwi M, Shamir R, Phillip M, Gat-Yablonski G. Leptin stimulates aromatase in the growth plate: limiting catch-up growth efficiency. *J Endocrinol.* 2018;237(3):229-42.
 70. Yilmaz Z, Kaplan AS, Tiwari AK, Levitan RD, Piran S, Bergen AW, et al. The role of leptin, melanocortin, and neurotrophin system genes on body weight in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Psychiatr Res.* 2014;55:77-86.
 71. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nature genetics.* 1996;12(3):318-20.
 72. Shalitin S, Kiess W. Putative Effects of Obesity on Linear Growth and Puberty. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(1):101-10.
 73. Kiess W, Englaro P, Hanitsch S, Rascher W, Attanasio A, Blum WF. High leptin concentrations in serum of very obese children are further stimulated by dexamethasone. *Hormone and Metabolic Research.* 1996;28(12):708-10.
 74. Zhou H, Liu F. Regulation, Communication, and Functional Roles of Adipose Tissue-Resident CD4(+) T Cells in the Control of Metabolic Homeostasis. *Frontiers in immunology.* 2018;9:1961.
 75. Cornelissen G. Metabolic Syndrome, Adiponectin, Sleep, and the Circadian System. *EBioMedicine.* 2018;33:20-1.
 76. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism.* 2011;301(4):E567-84.
 77. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 2000;68(4):437-46.
 78. Chou SH, Chamberland JP, Liu XW, Matarese G, Gao CY, Stefanakis R, et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2011;108(16):6585-90.
 79. Cassar S, Teede HJ, Harrison CL, Joham AE, Moran LJ, Stepto NK. Biomarkers and insulin sensitivity in women with Polycystic Ovary Syndrome: Characteristics and predictive capacity. *Clinical endocrinology.* 2015;83(1):50-8.
 80. Brown RJ, Meehan CA, Cochran E, Rother KI, Kleiner DE, Walter M, et al. Effects of Metreleptin in Pediatric Patients With Lipodystrophy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2017;102(5):1511-9.
 81. Kaur R, Ambwani SR, Singh S. Endocannabinoid System: A Multi-Facet Therapeutic Target. *Curr Clin Pharmacol.* 2016;11(2):110-7.
 82. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999;402(6762):656-60.
 83. Kojima M, Hamamoto A, Sato T. Ghrelin O-acyltransferase (GOAT), a specific enzyme that modifies ghrelin with a medium-chain fatty acid. *Journal of biochemistry.* 2016;160(4):189-94.
 84. Zhang CJ, Bidlingmaier M, Altaye M, Page LC, D'Alessio D, Tschöp MH, et al. Acute administration of acyl, but not desacyl ghrelin, decreases blood pressure in healthy humans. *European journal of endocrinology.* 2017;176(2):123-32.
 85. Delporte C. Structure and physiological actions of ghrelin. *Scientifica (Cairo).* 2013;2013:518909.
 86. Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD,

- Sirinathsinghji DJ, et al. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res.* 1997;48(1):23-9.
87. Stengel A, Tache Y. Gut-Brain Neuroendocrine Signaling Under Conditions of Stress-Focus on Food Intake-Regulatory Mediators. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:498.
88. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker S, Argente J, et al. Ghrelin. *Molecular metabolism.* 2015;4(6):437-60.
89. Razzaghy-Azar M, Nourbakhsh M, Pourmoteabed A, Nourbakhsh M, Ilbeigi D, Khosravi M. An Evaluation of Acylated Ghrelin and Obestatin Levels in Childhood Obesity and Their Association with Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Oxidative Stress. *Journal of Clinical Medicine.* 2016;5(7):61.
90. Broussard JL, Van Cauter E. Disturbances of sleep and circadian rhythms: novel risk factors for obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016;23(5):353-9.
91. Lv Y, Liang T, Wang G, Li Z. Ghrelin, a gastrointestinal hormone, regulates energy balance and lipid metabolism. *Bioscience reports.* 2018;38(5):BSR20181061.
92. Osterstock G, Escobar P, Mitutsova V, Gouty-Colomer LA, Fontanaud P, Molino F, et al. Ghrelin Stimulation of Growth Hormone-Releasing Hormone Neurons Is Direct in the Arcuate Nucleus. *PLoS one.* 2010;5(2):e9159.
93. Zhou M, Aziz M, Ochani M, Yang WL, Sharma A, Wang P. The protective role of human ghrelin in sepsis: Restoration of CD4 T cell proliferation. *PLoS one.* 2018;13(7):e0201139.
94. Hernandez MI, Lopez P, Gaete X, Villarroel C, Cavada G, Avila A, et al. Hyperandrogenism in adolescent girls: relationship with the somatotrophic axis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(5):561-8.
95. Baldelli R, Otero XL, Camina JP, Gualillo O, Popovic V, Dieguez C, et al. Growth hormone secretagogues as diagnostic tools in disease states. *Endocrine.* 2001;14(1):95-9.
96. Derdemezis CS, Voulgari PV, Drosos AA, Kiortsis DN. Obesity, adipose tissue and rheumatoid arthritis: coincidence or more complex relationship? *Clinical and experimental rheumatology.* 2011;29(4):712-27.

Νόσος εναπόθεσης ουδετέρων λιπών

Ι. Θανοπούλου, Α. Αλεξόπουλος, Λ. Νάση, Ε. Δρογκάρη, Τ. Τσιβτανίδου-Κάκουρου
Μονάδα Παιδιατρικής Δερματολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Περιγράφονται 3 ασθενείς (οι δύο είναι αδέρφια) οι οποίοι παρατέμφθηκαν την ίδια χρονική περίοδο για παιδοδερματολογική εκτίμηση λόγω κλινικής εικόνας ιχθύασης με συνοδές συστηματικές εκδηλώσεις. Τα μεν αδέρφια παρατέμφθηκαν από το Παιδοενδοκρινολογικό Τμήμα, όπου παρακολουθούντο για χαμηλό ανάστημα. Επίσης, παρουσίαζαν ήπια ηπατομεγαλία. Ο τρίτος ασθενής παρατέμφθηκε από το Παιδογαστρεντερολογικό Τμήμα, όπου παρακολουθείτο για σοβαρού βαθμού ηπατομεγαλία. Η συνύπαρξη ιχθύασης και συστηματικών εκδηλώσεων έθεσε υποψία συνδρομικού τύπου ιχθύασης, ενώ η προσβολή του

ήπατος διαταραχή μεταβολισμού λιπιδίων. Το περιφερικό επίχρισμα αίματος που αποκάλυψε λιπώδη κενωτόπια εντός των λευκοκυττάρων (ανωμαλία Jordan) και η χρωματογραφία δερματικού ιστού που έδειξε διήθηση από τριγλυκερίδια οδήγησαν στη διάγνωση της νόσου εναπόθεσης ουδετέρων λιπών με ιχθύαση (Neutral Lipid Storage Disease-I). Και οι τρεις ασθενείς έλαβαν ειδική διαίτα χαμηλή σε λιπαρά, κυρίως μακράς αλύσου, και ανταποκρίθηκαν με σημαντική βελτίωση του δέρματος και της ηπατομεγαλίας. Σε μεταγενέστερο χρόνο η διάγνωση επιβεβαιώθηκε και με γενετικό έλεγχο.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: ιχθύαση, ηπατομεγαλία, νόσος εναπόθεσης ουδετέρων λιπών

Εισαγωγή

Η νόσος εναπόθεσης ουδετέρων λιπών με ιχθύαση (Neutral Lipid Storage Disease – Ichthyosis, NLS-D-I) ή σύνδρομο Chanarin Dorfman (CDS) είναι σπάνια αυτοσωματική υπολειπόμενη νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται κυρίως από μη πομφολυγώδη ιχθυασιοειδή ερυθροδερμία και ποικίλου βαθμού προσβολή του ήπατος, του μυοσκελετικού συστήματος, καθώς και άλλων συστημάτων. Οφείλεται σε ενδοκυτταροπλασματική συσσώρευση ουδετέρων λιπών σε διάφορους ιστούς ως αποτέλεσμα μετάλλαξης του γονιδίου ABHD5 που ενεργοποιεί τη δράση της λιπάσης ATGL (Adipose Triglyceride Lipase). Η νόσος εναπόθεσης ουδετέρων λιπών με ιχθύαση χρήζει αναγνώρισης

τόσο από το γενικό όσο και τον εξειδικευμένο παιδίατρο, καθώς η έγκαιρη διάγνωση και έναρξη θεραπευτικής δίαιτας δύναται να βελτιώσει δραματικά την κλινική εικόνα.

Περιγραφή περιπτώσεων

Οι σπάνιες περιπτώσεις έχουν την τάση να συναθροίζονται. Την ίδια χρονική περίοδο (εντός μίας εβδομάδας) παρατέμφθηκαν για παιδοδερματολογική εξέταση τρεις ασθενείς από διαφορετικά Παιδιατρικά Τμήματα με παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις.

Πρώτη περίπτωση

Αγόρι 8 ετών παρατέμφθηκε με κλινική εικόνα ιχθύασης

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ιωάννα Θανοπούλου, Μ. Φρίζη 22, Αθήνα, τηλ. 210-6179839, E-mail: ioanna.thanop@gmail.com

Πίνακας 1. ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ ΤΡΕΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

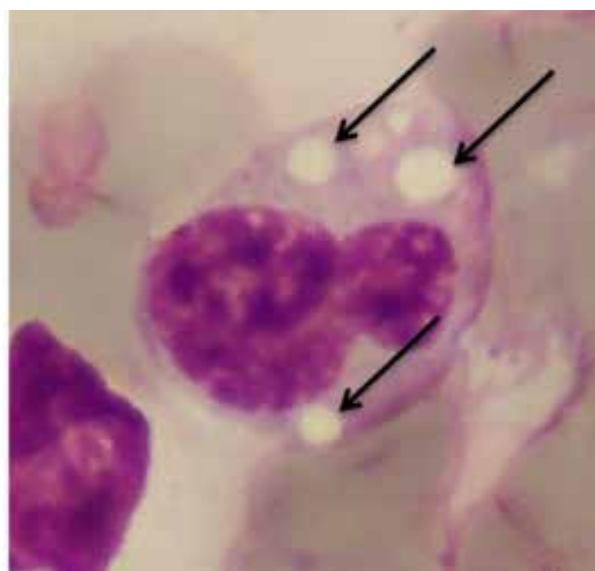
	ΑΣΘΕΝΗΣ 1	ΑΣΘΕΝΗΣ 2	ΑΣΘΕΝΗΣ 3
Ηλικία (έτη)	8	10	13
Κλινική εικόνα	collodion baby NBIE	NBIE	NBIE
Ηπατομεγαλία	σοβαρή	ήπια	ήπια
Ηπατικά ένζυμα SGOT φ.τ.<50iu/l SGPT φ.τ.<50iu/l	177↑ 179↑	119↑ 119↑	103↑ 89↑
Ιστολογική ήπατος	Λιπώδης διήθηση		
Καταρράκτης	√	√	√
Κώφωση		√	√
Χαμηλό ανάστημα		√	√
Μυοπάθεια	-	-	-
CPK φυσιολογική<40iu/l	757	1295	1561
Περιφερικό επίχρισμα αίματος: Κενοτόπια εντός των λευκοκυττάρων, θετικό για ουδέτερα λιπίδια (Sudan III stain)	√	√	√
Αυξημένη εναπόθεση τριγλυκεριδίων στο δέρμα	√	√	√

NBIE: μη πομφολυγώδες ιχθυασιοειδές ερυθρόδερμα, φ.τ.: φυσιολογικές τιμές

από το Παιδογαστρεντερολογικό Τμήμα, όπου παρακολουθείτο από ηλικίας δύο ετών για σοβαρού βαθμού ηπατομεγαλία και αυξημένα ηπατικά ένζυμα. Η βιοψία ήπατος είχε δείξει λιπώδη διήθηση ήπατος. Από το ατομικό του αναμνηστικό αναφέρεται ότι είχε γεννηθεί ως collodion baby και όταν απέπεσε η μεμβράνη αποκάλυψε ιχθυασιοειδές δέρμα. Σε ηλικία 3,5 ετών χειρουργήθηκε για καταρράκτη αμφοτερόπλευρα. Κατά τη δερματολογική εξέταση παρατηρήθηκε μη πομφολυγώδες ιχθυασιοειδές ερυθροδερμία.

Δεύτερη και τρίτη περίπτωση

Αδέρφια 13 και 10 ετών, αντίστοιχα, παραπέμφθηκαν με κλινική εικόνα ιχθύασης από το Παιδοενδοκρινολογικό Τμήμα, όπου παρακολουθούντο για χαμηλό ανάστημα. Ο εκτενής ενδοκρινολογικός έλεγχος που είχε πραγματοποιηθεί ήταν φυσιολογικός, ενώ την κλινική εικόνα συμπλήρωνε ήπια ηπατομεγαλία με αυξημένα ηπατικά ένζυμα. Κατά τη δερματολογική εξέταση παρατηρήθη-



Εικόνα 1. Ανωμαλία Jordan στο περιφερικό επίχρισμα λευκοκυττάρων.



Εικόνες 2A-2B. Ασθενής 26 ετών με ιχθυασιοειδή ερυθροδερμία.

Πίνακας 2. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ

Συχνά γεύματα κάθε 4-6 ώρες προς αποφυγή της λιπόλυσης

Πρωτεΐνη (15% της ολικής ενέργειας)

↑ Υδατάνθρακες (65-70% των ολικών ενεργειακών αναγκών) κυρίως σε άμυλο και 1-2 ροφήματα 10% πολυμερούς γλυκόζης κατά τη διάρκεια της νύκτας (Maxijul, Scientific Hospital Supplies)

↑ Λίπη (20% της ολικής ενέργειας) 18% μέσης αλύσου λιπαρά οξέα (MCT Oil, Mead Johnson), 2% μακράς αλύσου, προσθήκη MCT Oil στο φαγητό στο τέλος του μαγειρέματος (ιδανική θερμοκρασία μαγειρέματος < 160°C)

Συμπληρώματα βιταμινών-ιχθυοστοιχείων (Seravit Paediatric, Scientific Hospital Supplies)

κε μη πομφολυγώδης ιχθυασιοειδής ερυθροδερμία που χρονολογείτο από τη γέννησή τους.

Η συνύπαρξη ιχθύασης και συστηματικών εκδηλώσεων έθεσε την υποψία συνδρομικού τύπου ιχθύασης, ενώ η προσβολή του ήπατος διαταραχή μεταβολισμού λιπιδίων. Οι ασθενείς εισήχθησαν στην κλινική για περαιτέρω εργαστηριακό έλεγχο. Τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα των ασθενών συνοψίζονται στον **Πίνακα 1**. Παρά την αυξημένη κρεατινοφωσφορική κινάση, κανένας από τους ασθενείς δεν παρουσίαζε συμπτώματα μυοπάθειας. Η χρωματογραφία δέρματος (thin layer chromatography) έδειξε αυξημένη εναπόθεση τριγλυκεριδίων στον δερματικό ιστό, ενώ το περιφερικό επίχρισμα λευκοκυττάρων έδειξε κενοτόπια ουδετέρων λιπών, γνωστό ως ανωμαλία Jordan (**Εικόνα 1**), η οποία είναι παθογνωμονική για τη νόσο εναπόθεσης ουδετέρων λιπών, γνωστή ως Σύνδρομο Chanarin Dorfman. Μερικά χρόνια αργότερα επιβεβαιώθηκε και γενετικά η διάγνωση στα δύο αδέρφια, καθώς βρέθηκε ότι ήταν σύνθετοι ετεροζυγώτες $\sqrt{c.898_ *320del}$



Εικόνα 3. Ασθενής 23 ετών με ιχθυασιοειδή ερυθροδερμία

μετάλλαξη (μητέρα)√c.662-1330_773+46del μετάλλαξη (πατέρας)¹.

Θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών

Με βάση τα παθοφυσιολογικά δεδομένα, οι ασθενείς πιθανόν να ωφελούνται από ειδική διαίτα χαμηλή σε λίπη και ιδιαίτερα σε λιπαρά οξέα μακράς αλύσου. Σε συνεργασία με το τμήμα μεταβολικών νοσημάτων της κλινικής, σχεδιάστηκε ειδική διαίτα που περιελάμβανε συχνά γεύματα, φυσιολογική αναλογία πρωτεϊνών, υψηλό ποσοστό υδατανθράκων και χαμηλό ποσοστό λιπών, το οποίο αποτελούσαν κυρίως λιπαρά οξέα μέσης αλύσου (θεραπευτική διαίτα αναλυτικά στον **Πίνακα 2**). Η διαίτα εφαρμόστηκε αρχικά από τον νεότερο ηλικιακά ασθενή με πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα². Συγκεκριμένα, μετά από ένα χρόνο ειδικής διαίτας το μέγεθος του ήπατος μειώθηκε κατά 50%, ενώ τα ηπατικά ένζυμα βελτιώθηκαν δραματικά (SGOT 177→60iu/lit, SGPT 179→70iu/lit). Στην τελευταία επανεκτίμηση σε ηλικία 10 ετών λίγο

πριν μετακομίσει στη Γερμανία και χαθούν τα ίχνη του, και ενώ παρέμεινε στην ειδική διαίτα, το μέγεθος του ήπατος και τα ηπατικά ένζυμα ήταν φυσιολογικά. Επιπλέον, το δέρμα του ήταν σαφώς βελτιωμένο, είχε καλή σχολική απόδοση χωρίς προβλήματα ακοής ή μυοσκελετικά συμπτώματα. Λόγω της καλής ανταπόκρισης του συγκεκριμένου ασθενούς στην ειδική διαίτα, εφαρμόστηκε αργότερα στα δύο αδέρφια με εξίσου καλά αποτελέσματα. Στην τελευταία δερματολογική εκτίμηση τα αδέρφια 26 και 23 ετών, αντίστοιχα, είχαν σχεδόν φυσιολογικό δέρμα (**Εικόνες 2α-2β, 3**).

Συζήτηση

Νόσοι εναπόθεσης ουδετέρων λιπών

A) Νόσος εναπόθεσης ουδέτερων λιπών με ιχθύαση ή Σύνδρομο Chanarin Dorfman

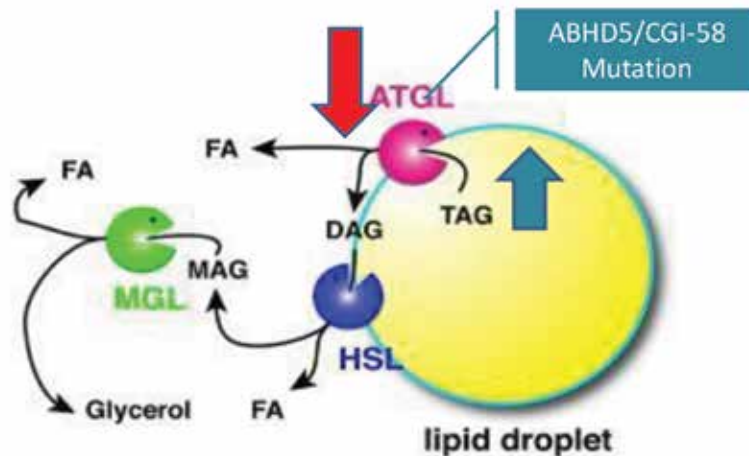
Πρόκειται για αυτοσωματική υπολειπόμενη νόσο που περιγράφηκε από τους Chanarin και Dorfman το 1975. Μέχρι τώρα έχει περιγραφεί σε 90 οικογένειες παγκοσμίως, με τις περισσότερες να έχουν μεσογειακή καταγωγή. Χαρακτηρίζεται από ενδοκυτταροπλασματική συσσώρευση τριαγλυκερόλης (εστέρας γλυκερόλης με λιπαρά οξέα μακράς αλύσου) σε διάφορους ιστούς, κυρίως στο δέρμα, στο ήπαρ, στους μυς και το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα^{4,5}. Ο βαθμός της συστηματικής προσβολής ποικίλλει. Οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου ABHD5 (CGI-58), το οποίο είναι υπεύθυνο για την ενεργοποίηση της λιπάσης ATGL (Adipose Triglyceride Lipase), η οποία με τη σειρά της είναι υπεύθυνη για τον καταβολισμό της τριαγλυκερόλης (βλ. **Εικόνα 4**). Συγκεκριμένα, η λιπάση ATGL μεσολαβεί για την υδρόλυση του πρώτου λιπαρού οξέος από την τριαγλυκερόλη. Μετάλλαξη λοιπόν του ενεργοποιητή (ABHD5) οδηγεί σε μερική ή ολική απώλεια της δράσης της ATGL και τη συσσώρευση της τριαγλυκερόλης (TG) εντός των λιπιδίων σωμάτων των κυττάρων σε διάφορους ιστούς.

Κλινικές εκδηλώσεις NLS-D-I

Μπορεί να προηγείται χρονικά είτε η ιχθύαση είτε η ηπατομεγαλία. Ωστόσο, η ιχθύαση παρατηρείται στο σύνολο των ασθενών.

Κύρια εκδήλωση από το δέρμα είναι η μη πομφολυγώδης ιχθυασιοειδής ερυθροδερμία, ενώ μπορεί να προϋπάρχει ιστορικό μεμβράνης *collodion* στη γέννηση.

Υδρόλυση Ουδέτερων Λιπιδίων



ATGL- ADIPOSE TRIGLYCERIDE LIPASE
HSL- HORMONE SENSITIVE LIPASE
MGL- MONOGLYCERIDE LIPASE

FA - FATTY ACIDS
TAG- TRIACYLGLYCEROL
DAG - DIACYLGLYCEROL
MAG- MONOACYLGLYCEROL

Το ήπαρ προσβάλλεται σε >80% των περιπτώσεων. Κυρίως ανευρίσκεται ηπατοστεάτωση και κίρρωση (15%). Ο σπλήνας προσβάλλεται σε ποσοστό 24%.

Ανωμαλίες σκελετικών μυών συναντώνται σε ποσοστό 40%. Η κρεατινοφωσφορική κινάση είναι αυξημένη σε >50% των ασθενών, οι οποίοι μπορεί να έχουν και παθολογικό ηλεκτρομυογράφημα, ενώ συμπτωματική μυοπάθεια εμφανίζεται κυρίως την 3η δεκαετία ζωής.

Η συχνότητα της νευροαισθητηριακής κώφωσης είναι 25-30%, ενώ οι οφθαλμοί προσβάλλονται σε 42% των περιπτώσεων. Κύριες εκδηλώσεις ο καταρράκτης, το εκτρόπιον, ο νυσταγμός, η μυωπία, ο στραβισμός, ενώ από το ΚΝΣ νοητική υστέρηση (20%) και ψυχιατρικές διαταραχές. Αν και η μυοκαρδιοπάθεια φαίνεται να προσβάλλει κατά αποκλειστικότητα ασθενείς με νόσο εναπόθεσης ουδέτερων λιπών και κύρια προσβολή το μυϊκό σύστημα (NLS-D-M), πρόσφατη μελέτη περιέγραψε ασθενή με NLS-D-I, ο οποίος παρουσίασε καρδιομυοπάθεια με λιπώδη διήθηση⁶.

Διαγνωστική προσέγγιση NLS-D-1

Υποψία της νόσου τίθεται σε ασθενή με πομφολυγώδη ιχθυασιοειδή ερυθροδερμία και συστηματικές εκδηλώσεις και επιβεβαιώνεται με εντόπιση ενδοκυτταροπλασματικών ουδέτερων λιπών σε ιστούς (π.χ. δέρμα) μετά από βιοψία ή στα λευκοκύτταρα περιφερικού αίματος (ανωμαλία Jordan). Ιδανικά πραγματοποιείται και γενετικός έλεγχος για αναζήτηση μετάλλαξης στο ABHD5/CGI-58 γονίδιο.

Αντιμετώπιση

Θεραπευτική δίαιτα χαμηλή σε λίπη και ιδιαίτερα σε λιπαρά οξέα μακράς αλύσου παραμένει η πρώτη γραμμή θεραπευτική προσέγγιση στους ασθενείς με νόσο εναπόθεσης ουδέτερων λιπών με ιχθύαση. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις (3 ασθενείς συνολικά) αναφέρεται καλή ανταπόκριση και με τη χρήση ασιτετρίνης³.

B) Νόσος εναπόθεσης ουδετέρων λιπών με μυοπάθεια (NLS-D-M)

Πρόκειται για αυτοσωματική υπολειπόμενη νόσο που χαρακτηρίζεται από υπερβολική συσσώρευση ουδετέρων λιπών σε διάφορους ιστούς. Ωστόσο, οφείλεται σε άλλη μετάλλαξη του γονιδίου PNLP2, το οποίο κωδικοποιεί την ίδια τη λιπάση ATGL και η οποία οδηγεί κυρίως σε μυοπαθικά συμπτώματα, με τη μυϊκή αδυναμία να είναι το πρώτο από αυτά, ενώ οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν ιχθύαση. Περίπου 50% των ασθενών εμφανίζει μυοκαρδιοπάθεια στην πορεία της νόσου. Πρόσθετες εκδηλώσεις της νόσου είναι η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης σχετιζόμενος με τη νόσο, αλλά και η ηπατική στεάτωση. Άγνωστο προς το παρόν γιατί δεν εμφανίζουν ιχθύαση. Να σημειωθεί ότι η ανωμαλία Jordan ανευρίσκεται στο σύνολο των ασθενών.

Συμπεράσματα

Η νόσος εναπόθεσης ουδετέρων λιπών με ιχθύαση,

γνωστή και ως Σύνδρομο Chanarin Dorfman, δεν είναι ευρέως γνωστή, ακόμα και ανάμεσα σε ειδικούς, με αποτέλεσμα τη μεγάλη καθυστέρηση στη διάγνωση και αντιμετώπισή της. Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ιταλία⁶ (14 κέντρα) και στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με νόσο εναπόθεσης ουδετέρων λιπών (NLS-D-M, NLS-D-I) παρατηρήθηκε σημαντική καθυστέρηση στη διάγνωση (μέσος χρόνος διάγνωσης 16,7 έτη στην NLS-D-M, 28 έτη στην NLS-D-I). Αυτή η καθυστέρηση θα μπορούσε να αποφευχθεί με τη διενέργεια προληπτικών εξετάσεων (ηπατικά ένζυμα, κρεατινοφωσφορική κινάση, περιφερικό επίχρισμα) σε κάθε νεογνό με συγγενή ιχθύαση ή πρόσφατο ιστορικό ιχθύασης, καθώς οι συστηματικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανιστούν αργότερα. Τέλος, λόγω της πιθανής προσβολής πολλαπλών συστημάτων συστήνεται κατόπιν επιβεβαίωσης της διάγνωσης τακτικός έλεγχος από πολλούς ειδικούς (γαστρεντερολόγο, νευρολόγο, οφθαλμίατρο, ΩΡΛ, καρδιολόγο). ■

ABSTRACT

A rare case of ichthyosis with systemic manifestations: Neutral lipid storage disease with ichthyosis

I. Thanopoulou, A. Alexopoulos, L. Nasi, E. Drogari, T. Kakourou

In this report we describe three patients (two of them were siblings). They were all referred for pediatric dermatology assessment around the same time due to the presence of non bullous ichthyosiform erythroderma with accompanying systemic manifestations. The siblings were referred by the pediatric endocrinology team where they were monitored due to short stature and at the same time presented with mild hepatomegaly. The third patient was born as a colloidion baby and was referred by the pediatric gastroenterology team where he was followed up for severe hepatomegaly. He also suffered from bilateral cataracts. Due to the coexistence of ichthyosis and systemic manifestations a syndro-

mic type of ichthyosis was suspected. In specific due to the hepatic involvement a disorder of the lipid metabolism was high on the differential diagnosis.

Diagnosis was made by a thin layer chromatography from skin tissue which showed increased triglyceride accumulation and the peripheral blood smear which revealed lipid vacuoles within the leukocytes (known as Jordan anomaly) which is pathognomonic for a condition called neutral lipid storage disease with ichthyosis (NLS-D-I). All three patients received a low-fat diet mainly consisting of medium chain fatty acids to which they responded with significant improvement of the skin manifestations and the liver abnormalities.

KEY WORDS: ichthyosis; hepatomegaly; neutral lipid storage disorder

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Redaelli C, Coleman RA, Moro L, Dacou-Voutetakis C, Elsayed SM, Prati D. Clinical and genetic characterization of Chanarin-Dorfman syndrome patients: first report of large deletions in the ABHD5 gene. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Dec 1;5:33.
2. Kakourou T, Drogari E, Christomanou H, Giannoulia A, Dacou-Voutetakis C. Neutral lipid storage disease--response to dietary intervention *Arch Dis Child*. 1997;77(2):184.
3. Vasiljevski ER, Summers MA, Little DG, Schindler A. Lipid storage myopathies: Current treatment and future directions. *Prog Lipid Res*. 2018;72:1-17.
4. Durdu M, Missaglia S, Moro L, Tavian D. Clinical and genetic characterization of Chanarin Dorfman Syndrome patient born to diseased parents. *BMC Med Genet*. 2018 29;19(1):88.
5. Nur BG, Gencpinar P, Yuzbasioglu A, Emre SD, Mihci E. Chanarin-Dorfman syndrome: Genotype-Phenotype Correlation. *Eur J Med Genet*. 2015;58(4):238-42.
6. Pennisi EM, Arca M, Bertini E, Bruno C, Cassandrini D, D'amico A; Italian NLSG Group. Neutral Lipid Storage Diseases: clinical/genetic features and natural history in a large cohort of Italian patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 12;12(1):90.