

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ: Ε. ΛΑΓΚΩΝΑ-ΣΤΑΘΗ, Φ. ΠΑΛΑΜΙΔΟΥ

Νευρομεταβολικά νοσήματα και θεραπευτική προσέγγιση ROSE PONS

Φυτοιστρογόνα και υγεία του παιδιού Ε. ΧΑΡΜΑΝΔΑΡΗ

Νεογνικός ίκτερος: Παλαιό πρόβλημα, νεότερα δεδομένα Σ. ΣΙΑΧΑΝΙΔΟΥ

“Light” προϊόντα στα παιδιά Α. ΖΕΛΛΟΥ

ΝΕΥΡΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

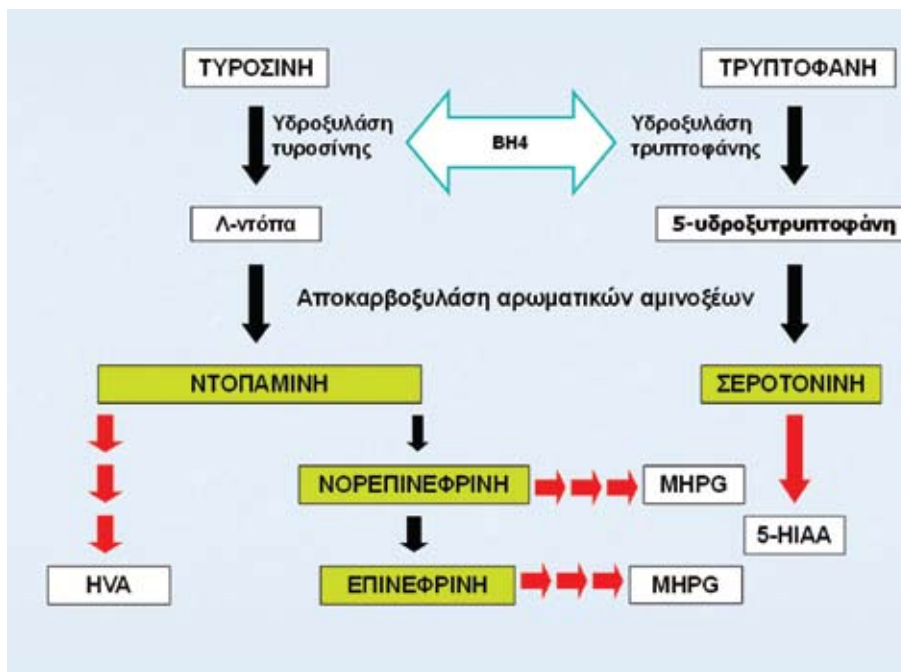
R. Pons:

Εισαγωγή

Νευρομεταβολικά είναι εκείνα τα νοσήματα που επηρεάζουν το μεταβολισμό και επιδρούν πάνω στο νευρικό σύστημα. Στην παιδική ηλικία είναι συνήθως γενετικά καθορισμένα. Τα τελευταία χρόνια έχει επιτευχθεί μεγάλη πρόοδος στο χώρο αυτών των νοσημάτων. Έχουν περιγραφεί καινούργιες νοσολογικές οντότητες, όπως η ανεπάρκεια του μεταφορέα της γλυκόζης στον εγκέφαλο (GLUT 1 deficiency), η ανεπάρκεια του συνενζύμου Q10, διαταραχές της βιοσύνθεσης των μονοαμινών, η γ-υδροξυβουτυρική οξουρία, η εγκεφαλική ανεπάρκεια κρεατίνης, και άλλα νοσήματα. Επίσης, η βιοχημική βάση παλαιών νοσημάτων έχει γίνει γνωστή, όπως στην περίπτωση των επιληπτικών κρίσεων που ανταποκρίνονται στην πυριδοξίνη. Έχει ακόμη επιτευχθεί πρόοδος στη διάγνωση αυτών των νοσημάτων, μέσω της κατανόησης της μοριακής τους βάσης, της χρήσης καινούργιων διαγνωστικών εργαλείων, όπως της μαγνητικής φασματοσκοπίας, του εκτενέστερου ελέγχου του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) και της μεγαλύτερης δυνατότητας επικοινωνίας ανάμεσα σε διαγνωστικά κέντρα σε διάφορες χώρες, κάτι

που έχει ιδιαίτερη σημασία για σπάνια νοσήματα. Ειδικότερα όσον αφορά τις διαγνωστικές δυνατότητες από τη μελέτη του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, αξίζει να τονιστούν η μέτρηση μεταβολιτών των νευροδιαβιβαστών και του φυλλικού οξέος. Η γενικότερη αυτή πρόοδος αντικατοπτρίζεται και στις μεγαλύτερες και πιο ορθολογικές δυνατότητες θεραπευτικής αντιμετώπισης. Παραδείγματος χάριν, σε μερικά λυσοσωμικά νοσήματα υπάρχει τώρα η δυνατότητα ενζυμικής υποκατάστασης, ενώ σε άλλα νοσήματα έχουν αναπτυχθεί διαιτητικές παρεμβάσεις, όπως προσθήκη συγκεκριμένων βιταμινών και συμπαραγόντων, αλλά και εφαρμογή κετογόνου δίαιτας. Υπάρχουν προσπάθειες και για την εφαρμογή γονιδιακής θεραπείας, αλλά αυτή είναι ακόμη σε πειραματικό στάδιο.

Το θέμα των νευρομεταβολικών νοσημάτων έχει ιδιαίτερη σημασία για τους παιδίατρος, γιατί ευαισθητοποίηση στην ύπαρξη αυτών των καταστάσεων μπορεί να οδηγήσει στην πρώιμη ανίχνευσή τους. Η έγκαιρη θεραπεία σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την πρόγνωση και, σε επιλεγμένα περιστατικά, να οδηγήσει σε πλήρη ίαση. Καθώς η πλειονότητα των νοσημάτων αυτών έχουν γενετική βάση, η ανίχνευση του προβλήματος οδηγεί και στη δυνατότητα εφαρμογής προγεννητικής διάγνωσης.



ΕΙΚΟΝΑ 1. Βιοσύνθεση μοναμιμών.

HVA: ομοβαλνικό οξύ, 5-HIAA: 5-υδροξυινδολακετικό οξύ, MHPG: 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol.

Σε αυτό το άρθρο θα περιγράψουμε 3 μεταβολικά νοσήματα στα οποία υπάρχουν σήμερα θεραπευτικές δυνατότητες. Πρόκειται για την ανεπάρκεια του μεταφορέα της γλυκόζης στον εγκέφαλο (GLUT 1 deficiency), τις διαταραχές της βιοσύνθεσης των μοναμιμών και την εγκεφαλική ανεπάρκεια κρεατίνης.

Ανεπάρκεια του μεταφορέα της γλυκόζης στον εγκέφαλο

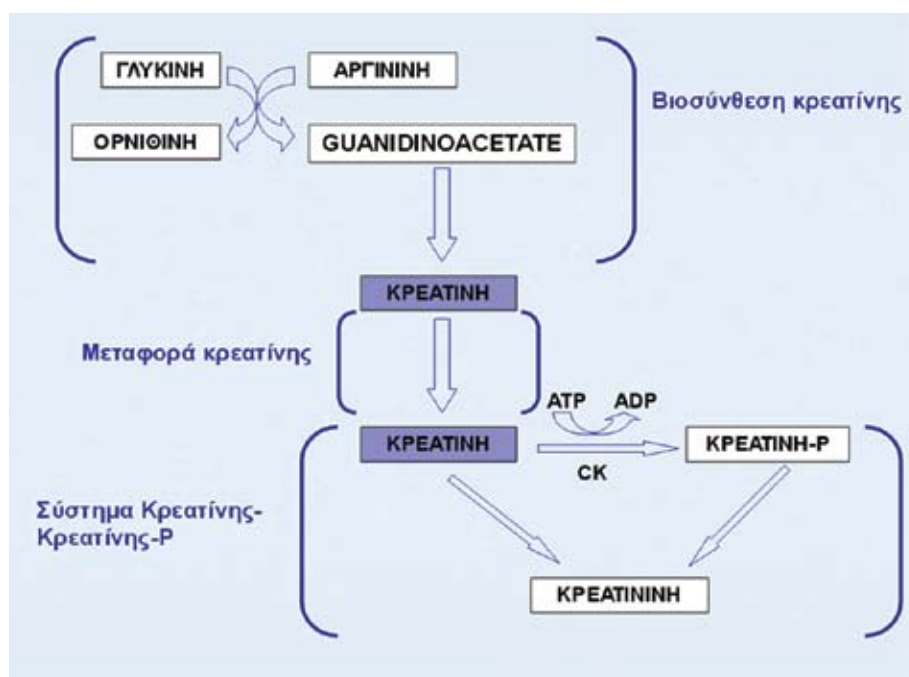
Η ανεπάρκεια του μεταφορέα της γλυκόζης στον εγκέφαλο είναι διαταραχή του μεταβολισμού ενέργειας στον εγκέφαλο που οφείλεται σε διαταραχή του μεταφορέα της γλυκόζης GLUT1. Η GLUT1 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που συνδέεται με τη μεμβράνη και ευοδώνει την εισαγωγή της γλυκόζης δια μέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού στον εγκέφαλο. Η ανεπάρκεια του GLUT1 οδηγεί σε ένδεια της βασικής πηγής εγκεφαλικής ενέργειας, της γλυκόζης και προκαλεί πρώιμη εγκεφαλοπάθεια.

Η πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζονται μέσα στους πρώτους 6 μήνες της ζωής με σπασμούς που συχνά είναι ανθεκτικοί στη θεραπεία με αντιεπιληπτικά φάρμακα. Οι ασθενείς δείχνουν ψυχοκινητική καθυστέρηση που ποικίλει σε σοβαρότητα, πυραμδικά στοιχεία (σπαστικότητα) και παρεγκεφαλική δυσλειτουργία (αταξία, τρόμο).

Επιπλέον, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν ευρύ φάσμα διαταραχών της κινητικότητας, όπως δυστονία και χορεία και παροξυσμικά επεισόδια νευρολογικής δυσλειτουργίας. Στα σοβαρά περιστατικά παρουσιάζεται και επίκτητη μικροκεφαλία.

Σε αυτά τα παιδιά οι εξετάσεις ρουτίνας στο αίμα, η νευρολογική απεικόνιση και το ΗΕΓράφημα δεν δίνουν ιδιαίτερες πληροφορίες. Σε μερικά περιστατικά, η συμπτωματολογία και τα παθολογικά ευρήματα στο ΗΕΓράφημα επιδεινώνονται όταν τα παιδιά είναι νηστικά και βελτιώνονται με τη λήψη τροφής. Η λειτουργική απεικόνιση με FDG-PET είναι ένα επιπλέον διαγνωστικό εργαλείο.

Η διάγνωση γίνεται με τη μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο ENY και τη συσχέτιση με τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα. Σε ασθενείς με ανεπάρκεια GLUT 1 η γλυκόζη στο ENY είναι 23-40 mg/dl και ο λόγος γλυκόζης ENY/αίμα είναι κάτω από 0.35 (φυσιολογικά 0.65 ± 0.1). Η διαφορική διάγνωση χαμηλής γλυκόζης στο ENY συμπεριλαμβάνει μηνιγγίτιδα, υπαραχνοειδή αιμορραγία, παρατεταμένο status epilepticus, νευροσαρκοείδωση και μυελοπάθεια στα πλαίσια ερυθματώδους λύκου. Επιπλέον, η συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος στο ENY σε ασθενείς με ανεπάρκεια GLUT 1 μπορεί να είναι χαμηλή, κάτι που βοηθάει τη διαφοροποίηση από άλλα νοσήματα



ΕΙΚΟΝΑ 2. Μεταβολισμός κρεατίνης.

διαταραχών του εγκεφαλικού μεταβολισμού όπως τα μιτοχονδριακά νοσήματα.

Το επόμενο διαγνωστικό βήμα είναι η μελέτη της πρόσληψης γλυκόζης από τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Αλλά επειδή αυτή η μελέτη είναι δύσκολη και περίπλοκη, η ανίχνευση μεταλλάξεων έχει γίνει το πρωταρχικό εργαλείο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Στην ανεπάρκεια του μεταφορέα της γλυκόζης έχουν ανιχνευθεί κατά κύριο λόγο *de novo* μεταλλάξεις στο γονίδιο GLUT1. Όλοι οι ασθενείς είναι ετεροζυγώτες, κάτι που οδηγεί σε έλλειψη έκφρασης του GLUT1 (*haploinsufficiency*). Κατά πάσα πιθανότητα, ομοζυγωτικές μεταλλάξεις στο γονίδιο GLUT1 οδηγούν σε εμβρυικό θάνατο.

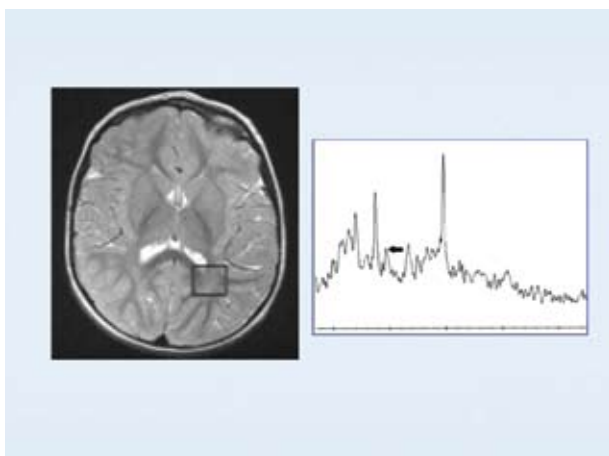
Η θεραπεία εκλογής είναι η κετογόνος δίαιτα που είναι πλούσια σε λιπαρά και πτωχή σε υδατάνθρακες. Αυτή η δίαιτα οδηγεί στην παραγωγή κετογόνων σωμάτων που αποτελούν εναλλακτική πηγή ενέργειας για τον εγκέφαλο και επαναφέρουν τον εγκεφαλικό μεταβολισμό. Οι ασθενείς με ανεπάρκεια GLUT1 δείχνουν μια θετική και εντυπωσιακή απάντηση στη δίαιτα, με έλεγχο των σπασμών και βελτίωση της νευρολογικής κατάστασής τους. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας ποικίλλει ανάμεσα στους ασθενείς. Συνιστάται στους ασθενείς να ξεκινήσουν τη δίαιτα όσο γίνεται πιο νωρίς και

να παραμένουν σε αυτή τουλάχιστον μέχρι την εφηβεία.

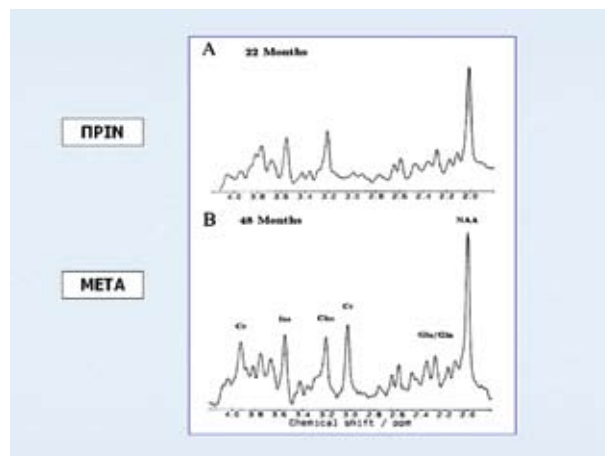
Διαταραχές της βιοσύνθεσης των μονοαμινών

Οι νευροδιαβιβαστές είναι χημικές ουσίες που εκκρίνονται από τις απολήξεις των νευρωνικών κυττάρων και επιδρούν σε γειτονικά κύτταρα. Μετά την απελευθέρωσή τους από τα προσυναπτικά κύτταρα, προσδένονται σε ειδικούς υποδοχείς στα μετασυναπτικά κύτταρα, μεταδίδοντας έτσι το σήμα τους. Οι διαταραχές των νευροδιαβιβαστών είναι μια ομάδα νευρομεταβολικών νοσημάτων που οφείλονται σε διαταραχές του μεταβολισμού των νευροδιαβιβαστών. Σε αυτό το άρθρο θα μιλήσουμε για τις διαταραχές που επηρεάζουν τη σύνθεση των μονοαμινών. Οι μονοαμίνες είναι μια ομάδα νευροδιαβιβαστών που περιλαμβάνει τις κατεχολαμίνες ντοπαμίνη, επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη, καθώς και τη σεροτονίνη.

Όλες οι κατεχολαμίνες προέρχονται από το αμινοξύ τυροσίνη και η σεροτονίνη προέρχεται από την τρυπτοφάνη (εικόνα 1). Η υδροξυλάση τυροσίνης μετατρέπει την τυροσίνη σε L-ντόπα και η υδροξυλάση τρυπτοφάνης μετατρέπει την τρυπτοφάνη σε 5-υδροξυτρυπτοφάνη. Και οι δύο υδροξυλάσες χρειάζονται τον παράγοντα τετραυδροβιοπτερίνη (BH4). Το μονοπάτι για τη σύνθεση



ΕΙΚΟΝΑ 3. Μαγνητική φασματοσκοπία εγκεφάλου ασθενούς με ανεπάρκεια κρεατίνης. Το βέλος σημειώνει τα πολύ χαμηλά επίπεδα κρεατίνης.



ΕΙΚΟΝΑ 4. Μαγνητική φασματοσκοπία εγκεφάλου ασθενούς με ανεπάρκεια κρεατίνης πριν και μετά θεραπεία υποκατάστασης με κρεατίνη.

και την ανακύκλωση της BH4 είναι απαραίτητο για τη σωστή λειτουργία της σύνθεσης των μονοαμινών. Η L-ντόπα και 5-υδροξυτρυπτοφάνη αποκαρβοξυλιώνονται μέσω ενός κοινού ενζύμου, της αποκαρβοξυλάσης αρωματικών αμινοξέων, που οδηγεί στη δημιουργία ντοπαμίνης και σεροτονίνης. Στους νοραδρενεργικούς νευρώνες η ντοπαμίνη μετατρέπεται σε νορεπινεφρίνη και στον αδρενεργικό μυελό η νορεπινεφρίνη μετατρέπεται σε επινεφρίνη.

Μετά από την απελευθέρωση των μονοαμινών, αυτοί οι νευροδιαβιβαστές καταβολίζονται ταχύτατα με τη δημιουργία ομοβαλινικού οξέος (HVA) από τη ντοπαμίνη, 5-υδροξυινδολακετικού οξέος (5-HIAA) από τη σεροτονίνη και 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) από τη νορεπινεφρίνη και την επινεφρίνη (εικόνα 1). Τα επίπεδα αυτών των μεταβολιτών στο ΕΝΥ αντικατοπτρίζουν το μεταβολισμό των μονοαμινών στον εγκέφαλο.

Οι κατεχολαμίνες και η σεροτονίνη είναι σημαντικοί νευροδιαβιβαστές στο κεντρικό και στο περιφερικό νευρικό σύστημα και επίσης λειτουργούν σαν ορμόνες. Η ντοπαμίνη ενέχεται βασικά στον έλεγχο της εκούσιας κινητικότητας. Επιπλέον η ντοπαμίνη ενέχεται σε μηχανισμούς νόησης και συμπεριφοράς, καθώς και ορμονικές δράσεις. Η σεροτονίνη ελέγχει την όρεξη, τον ύπνο, τη μνήμη και τη μάθηση, τη θερμοκρασία του σώματος, τη διάθεση, τη σεξουαλική συμπεριφορά, την καρδι-

αγγειακή λειτουργία, την ομοίωση των μυικών συσπάσεων και των ενδοκρινικών λειτουργιών. Η νορεπινεφρίνη επηρεάζει λειτουργίες που έχουν σχέση με την προσοχή, τη διάθεση, τον ύπνο, τη νόηση και τη νευροδιαβίβαση στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα, ενώ η επινεφρίνη παίζει βασικό ρόλο σαν ορμόνη του stress.

Μέχρι τώρα, έχουν περιγραφεί 3 ενζυμικές ανεπάρκειες στο μονοπάτι της σύνθεσης των μονοαμινών και 5 στο μονοπάτι της σύνθεσης και ανακύκλωσης της BH4. Οι διαταραχές αυτές οδηγούν στη μειωμένη σύνθεση ειδικών μονοαμινών και η κλινική εικόνα τους εξαρτάται από την ανεπάρκεια των συγκεκριμένων σε κάθε περίπτωση νευροδιαβιβαστών. Τα κλινικά συμπτώματα ξεκινάνε συνήθως στη βρεφική ηλικία, αν και σε μερικά περιστατικά μπορεί να ξεκινήσουν και αργότερα, στην παιδική ηλικία. Ο φαινότυπος ποικίλλει από ήπιες μέχρι βαρείες μορφές.

Τα κινητικά συμπτώματα θεωρείται ότι οφείλονται στην ανεπάρκεια της ντοπαμίνης και χαρακτηρίζονται από ποικίλου βαθμού κινητική καθυστέρηση, κορμική υποτονία, παρκινσονισμό (βραδυκίνηση, δυσκαμψία, τρόμο) και δυστονία. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικές είναι οι παροξυσμικές κινήσεις των οφθαλμών προς τα πάνω, που ονομάζονται οφθαλμογυρικές κρίσεις. Συχνά αυτές οι παροξυσμικές κινήσεις συγχέονται με επιληπτικές κρίσεις, με αποτέλεσμα να χορηγούνται χωρίς λόγο

αντιεπιληπτικά φάρμακα. Ένα χαρακτηριστικό των συγγενών διαταραχών της σύνθεσης της ντοπαμίνης, αν και όχι πάντα παρόν, είναι η ημερήσια διακύμανση και η βελτίωση με τον ύπνο.

Νοητικές διαταραχές συνοδεύουν μερικές από αυτές τις ασθένειες, λόγω του σημαντικού ρόλου των μονοαμινών σε κρίσιμες περιόδους της εγκεφαλικής ανάπτυξης. Επίσης οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, διαταραχές του ύπνου ή ενδοκρινική δυσλειτουργία. Συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα συμπεριλαμβάνουν πτώση βλεφάρων και μύση, υπεριδρωσία, διακυμαινόμενη θερμοκρασία, έντονες εκκρίσεις από το ρινοφάρυγγα, γαστρεντερικές διαταραχές, υπόταση και βραδυαρρυθμία.

Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν επίσης διαταραχές ύπνου, συμπεριλαμβανομένων της υπνηλίας και του ανήσυχου και διαταραγμένου ύπνου. Η εκδήλωση αυτή θεωρείται ότι οφείλεται σε έλλειψη σεροτονίνης και κατεχολαμινών. Οι ορμονικές εκδηλώσεις της έλλειψης κατεχολαμινών συμπεριλαμβάνουν υπερπρολακτιναιμία, επανειλημμένα επεισόδια υπογλυκαιμίας, ανεπαρκή αντίδραση στο stress και καθυστέρηση σωματικής ή σκελετικής ανάπτυξης.

Η νευρολογική απεικόνιση σε αυτά τα νοσήματα γενικά δεν προσδίδει ιδιαίτερες πληροφορίες. Η διάγνωση γίνεται με τη μελέτη του ENY. Κάθε ενζυμική ανεπάρκεια οδηγεί σε αλλαγές στη συγκέντρωση των μονοαμινών, της BH4 και των μεταβολιτών τους. Αυτές οι αλλαγές ανιχνεύονται στο ENY, όπου οι ουσίες αυτές μετρώνται με HPLC και με αυτό τον τρόπο αναδεικνύεται η υπάρχουσα ενζυμική ανεπάρκεια. Η επιβεβαίωση της διαταραχής μπορεί να γίνει σε ορισμένες περιπτώσεις με τη μελέτη της ενζυμικής δραστηριότητας στο πλάσμα και/ή με μοριακή ανάλυση. Η πλειονότητα των διαταραχών κληρονομούνται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, εκτός από την ανεπάρκεια GTP κυκλουδρολάσης, που είναι ένα ένζυμο της σύνθεσης της BH4, που συνήθως κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Όλες αυτές οι διαταραχές έχουν χαρακτηριστεί στο μοριακό επίπεδο και οφείλονται σε ένα μεγάλο φάσμα «ιδιωτικών» μεταλλάξεων. Στην περίπτωση της ανεπάρκειας της υδροξυλάσης της τυροσίνης, έχει πρόσφατα ανιχνευθεί στον Ελληνικό πληθυσμό μία συχνή μετάλλαξη (άρθρο υπό προετοιμασία).

Η θεραπεία των διαταραχών των βιογενών αμινών βασίζεται στην προσπάθεια υποκατάστασης

των νευροδιαβιβαστών που ανεπαρκούν. Για την ανεπάρκεια της ντοπαμίνης, οι θεραπείες συμπεριλαμβάνουν τη λεβοντόπα, τους ντοπαμινεργικούς αγωνιστές και τους αναστολείς της MAO. Οι ασθενείς μπορούν να ανακτήσουν κινητική λειτουργία και να παρουσιάσουν πρόοδο στην ανάπτυξη τους, αν και η απάντηση στη θεραπεία ποικίλλει. Μερικοί άρρωστοι εμφανίζουν σημαντική βελτίωση, ενώ άλλοι απλώς σταθεροποιούνται. Έχει μεγάλη σημασία η έγκαιρη διάγνωση και η έναρξη της κατάλληλης θεραπείας όσο το δυνατό νωρίτερα. Είναι πιθανό η έγκαιρη θεραπεία να αποτρέπει όχι μόνο τις κινητικές, αλλά και τις νοητικές διαταραχές.

Εγκεφαλική ανεπάρκεια κρεατίνης

Το σύνδρομο ανεπάρκειας της κρεατίνης αποτελεί μία καινούργια ομάδα συγγενών διαταραχών του μεταβολισμού που περιγράφηκαν πρώτη φορά το 1994. Η κρεατίνη και η φωσφοκρεατίνη παίζουν βασικό ρόλο στην αποθήκευση και μεταφορά της ενέργειας που περικλείεται σε μόρια φωσφόρου. Η κρεατίνη συντίθεται στο ήπαρ και το πάγκρεας από τα αμινοξέα αργινίνη και γλυκίνη (εικόνα 2). Κατόπιν η κρεατίνη μεταφέρεται στους μύες και στον εγκέφαλο μέσω ενός ενεργού συστήματος μεταφοράς. Η ενδοκυττάρια κρεατίνη μετατρέπεται σε κρεατινίνη που απελευθερώνεται στα ούρα.

Η ανεπάρκεια κρεατίνης μπορεί να οφείλεται σε διαταραχές στη σύνθεση ή στη μεταφορά της. Η κληρονομικότητα των διαταραχών σύνθεσης είναι αυτοσωματική υπολειπόμενη, ενώ της μεταφοράς φυλοσύνδετη. Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά που εμφανίζονται σε όλα τα σύνδρομα ανεπάρκειας της κρεατίνης είναι καθυστέρηση ομιλίας, νοητική υστέρηση και σπασμοί. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι από ήπια μέχρι ιδιαίτερα σοβαρά. Μπορεί να εμφανιστεί και αυτιστική συμπεριφορά. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν μία πιο περίπλοκη κλινική εικόνα με εξωπυραμιδικές διαταραχές και παθολογικό σήμα στα βασικά γάγγλια σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ασθενείς αυτοί δεν εμφανίζουν σημεία καρδιακής ή σκελετικής μυοπάθειας.

Η διάγνωση βασίζεται στη μέτρηση της κρεατίνης και των μεταβολιτών της (guanidinoacetate και κρεατινίνη) σε σωματικά υγρά. Συνήθως εξετάζονται το πλάσμα και τα ούρα. Η απέκκριση της κρεατινίνης στα ούρα σχετίζεται απολύτως με τα ενδοκυττάρια επίπεδα κρεατίνης και επομένως μέτρηση κρεατινίνης ούρων 24ώρου μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση. Πάντως, σε καταστάσεις

με μειωμένη μυϊκή μάζα, όπως σε πολύ μικρά παιδιά και σε ασθενείς με μυοπάθεια, αυτό το τεστ μπορεί να μην είναι πολύ ειδικό, καθώς μείωση της κρεατινίνης μπορεί απλά να υποδηλώνει μείωση των ολικών αποθεμάτων κρεατίνης.

Η ενζυματική δραστηριότητα μπορεί να μετρηθεί σε ινοβλάστες, ενώ μπορεί να γίνει και ανίχνευση μεταλλάξεων για όλες τις ενζυμικές ανεπάρκειες. Η μέτρηση συγκέντρωσης κρεατίνης είναι δυνατή στον εγκέφαλο μέσω μαγνητικής φασματοσκοπίας, που αναδεικνύει τέλεια απώλεια της κρεατίνης, ενώ οι άλλοι μεταβολίτες είναι φυσιολογικοί (εικόνα 3).

Οι διαταραχές της σύνθεσης της κρεατίνης μπορεί να επιδιορθωθούν με υποκατάσταση μονοϋδρικής κρεατίνης από το στόμα. Η κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία αυτή συμπεριλαμβάνει σημαντική αναπτυξιακή βελτίωση, βελτίωση της επιληψίας, των εξωπυραμιδικών διαταραχών και της γενικότερης κατάστασης των ασθενών. Η μαγνητική φασματοσκοπία αναδεικνύει επαναφορά της συγκέντρωσης της κρεατίνης στον εγκέφαλο (εικόνα 4). Αντίθετα, στις διαταραχές της μεταφοράς της κρεατίνης, η θεραπεία υποκατάστασης με κρεατίνη δεν οδηγεί σε κλινική ανταπόκριση ή σε επαναφορά των επιπέδων κρεατίνης στον εγκέφαλο.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, τα τελευταία χρόνια έχουν περιγραφεί καινούργια νευρομεταβολικά σύνδρομα. Η διάγνωσή τους μπορεί να γίνει με τη μελέτη του ENY, ενώ σε μερικές περιπτώσεις νεότερες διαγνωστικές μέθοδοι, όπως η μαγνητική φασματοσκοπία μπορεί να προσδώσουν πολύτιμες πληροφορίες. Υπάρχουν διαθέσιμες θεραπείες που σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε πλήρη ίαση. Η γνώση αυτών των διαταραχών θα επιτρέψει πρώιμη διάγνωση και θεραπεία, που θα οδηγήσει σε καλύτερη πρόγνωση για αυτά τα σπάνια, αλλά σημαντικά νοσήματα.

ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ

Ε. Χαρμανδάρη:

Εισαγωγή

Τα φυτοοιστρογόνα αποτελούν ομάδα ουσιών που προέρχονται από τα φυτά και είναι δομικά και λειτουργικά παρεμφερή της οιστραδιόλης. Τα φυτοοιστρογόνα έχουν στη δομή τους ομάδες υδροξυλίου και δακτύλιο φαινόλης, που είναι απαραίτητα για τη σύνδεσή τους με τους υποδοχείς των οιστρογόνων. Οι κύριες κατηγορίες των φυτοοιστρογόνων είναι οι ισοφλαβόνες, τα λιγνάνια, τα κουμεστάνια και τα

στιλβένια (πίνακας 1). Οι πιο γνωστές ισοφλαβόνες είναι η γενιστεΐνη και η δαΐδζεΐνη. Τα πιο γνωστά λιγνάνια είναι η εντερολακτόνη και η εντεροδιόλη, ενώ η κουμεστρόλη είναι το πιο γνωστό κουμεστάνιο και ισοφλαβανοειδές με την υψηλότερη οιστρογονική δράση. Στο διάγραμμα 1 φαίνεται η χημική δομή των φυσικών και συνθετικών οιστρογόνων, 17β-οιστραδιόλης και διεθυλστιλβεστρόλης, αντίστοιχα, συγκριτικά με τις κύριες κατηγορίες των φυτοοιστρογόνων.

Τα λιγνάνια εμπεριέχονται στο κυτταρικό τοίχωμα και στις ίνες διαφόρων σπόρων, φρούτων, μούρων, δημητριακών και ξηρών καρπών. Οι ισοφλαβόνες είναι η πιο κοινή μορφή φυτοοιστρογόνων και εμπεριέχονται σε μια ποικιλία φυτών, και κυρίως στη σόγια. Άλλα όσπρια, όπως τα ρεβύθια και τα φασόλια, δημητριακά προϊόντα, πατάτες, φρούτα, λαχανικά και αλκοούχα ποτά περιέχουν ισοφλαβόνες σε συγκεντρώσεις χαμηλότερες από αυτές της σόγιας. Η ποσότητα των φυτοοιστρογόνων σε φυτά και τρόφιμα ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με το είδος του καρπού, το χρόνο της συγκομιδής και τον τρόπο επεξεργασίας και μαγειρικής. Π.χ., το περιεχόμενο ισοφλαβόνης στα φασόλια σόγιας ελαττώνεται τουλάχιστον κατά 50% μετά από απλό βρασμό. Στον πίνακα 2 αναγράφονται οι συγκεντρώσεις διάφορων φυτοοιστρογόνων σε μια ποικιλία τροφίμων.

Μεταβολισμός των φυτοοιστρογόνων

Ο μεταβολισμός των ισοφλαβονών είναι αρκετά πολύπλοκος και η βιοδιαθεσιμότητά τους εξαρτάται κυρίως από τη δραστηριότητα της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου. Υπάρχουν πολλές διαφορές στο μεταβολισμό των φυτοοιστρογόνων μεταξύ ατόμων, οι οποίες οφείλονται σε διαφορές στην εντερική χλωρίδα, στη χρήση αντιβιοτικών, στο χρόνο διέλευσης του εντέρου και σε γενετικούς παράγοντες.

Οι δύο κύριες ισοφλαβόνες, η γενιστεΐνη και δαΐδζεΐνη, βρίσκονται στη σόγια κυρίως σαν β-D-γλυκοσίδες, γενιστίνη και δαΐδζεΐνη. Οι γλυκοσιδικοί δεσμοί υδρολύονται από τις γλυκοσιδάσες των βακτηριδίων του εντέρου και παράγονται οι αγλυκόνες, οι οποίες αποτελούν τη βιολογικά ενεργή μορφή των ισοφλαβονών. Οι κύριες ισοφλαβόνες που μπορούν να προσδιορισθούν στο αίμα και στα ούρα είναι οι γενιστεΐνη, δαΐδζεΐνη, εκουόλη και Ο-δεσμεθυλανγολενσίνη (Ο-DMA).

Ο μεταβολισμός των λιγνάνων είναι επίσης πολύπλοκος. Τα κύρια λιγνάνια μεταβολίζονται σε εντεροδιόλη και εντερολακτόνη κατά τη διόδό τους από

το έντερο και τον επακόλουθο μεταβολισμό τους από την εντερική χλωρίδα. Η εντεροδιόλη μπορεί περαιτέρω να μεταβολισθεί σε εντερολακτόνη. Το κύριο λιγνάνιο που βρίσκεται στο αίμα και στα ούρα είναι η εντερολακτόνη, η οποία χρησιμοποιείται και σαν δείκτης πρόσληψης λιγνανίων.

Συγκεντρώσεις φυτοοιστρογόνων στο πλάσμα

Σε βρέφη που σιτίζονται με προϊόντα σόγιας, οι συγκεντρώσεις ισοφλαβονών είναι 6-11 φορές υψηλότερες από αυτές που έχουν ορμονικές δράσεις σε ενήλικες που καταναλώνουν προϊόντα σόγιας. Επίσης, σε βρέφη που σιτίζονται με γάλα σόγιας οι συγκεντρώσεις των ισοφλαβονών είναι 13,000-22,000 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις οιστραδιόλης κατά τη βρεφική ηλικία και μπορεί να ασκήσουν βιολογικές δράσεις. Αντίθετα, η περιεκτικότητα σε ισοφλαβόνες του μητρικού ή αγελαδινού γάλακτος είναι συγκριτικά αμελητέα.

Οιστρογονική δράση των φυτοοιστρογόνων

Τα φυτοοιστρογόνα έχουν ασθενή οιστρογονική δράση, η οποία κυμαίνεται από 1/10,000 (δαΐδ-ζεΐνη) μέχρι 1/100 (κουμεστρόλη) συγκριτικά με αυτήν της οιστραδιόλης. Παρά την ασθενή τους δράση, οι συγκεντρώσεις των φυτοοιστρογόνων στο σώμα είναι 100 έως 1,000 φορές υψηλότερες από τις υψηλότερες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης σε γυναίκες κατά την αναπαραγωγική ηλικία.

Είναι δύσκολο να προσδιορίσουμε με ακρίβεια την οιστρογονική δραστηριότητα των φυτοοιστρογόνων *in vivo*, γιατί αυτή εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως:

- i) τις μεταξύ ατόμων διαφορές στο μεταβολισμό των φυτοοιστρογόνων και κατά συνέπεια τη συγκέντρωση των φυτοοιστρογόνων στο αίμα,
- ii) το ορμονικό περιβάλλον,
- iii) τη δόση των φυτοοιστρογόνων, και
- iv) τη χημική συγγένεια των φυτοοιστρογόνων με τους οιστρογονικούς υποδοχείς.

Μοριακοί μηχανισμοί δράσης των φυτοοιστρογόνων

Τα φυτοοιστρογόνα ασκούν τις δράσεις τους κυρίως δια μέσου των οιστρογονικών υποδοχέων άλφα (ERα) και βήτα (ERβ) (διάγραμμα 2). Οι οιστρογονικοί υποδοχείς εκφράζονται σε όλους τους ιστούς και κύτταρα του ανθρώπινου σώματος, και κυρίως σε όργανα που σχετίζονται με την αναπαραγωγική λειτουργία, όπως ο μαζικός αδένας, οι ωθήκες και

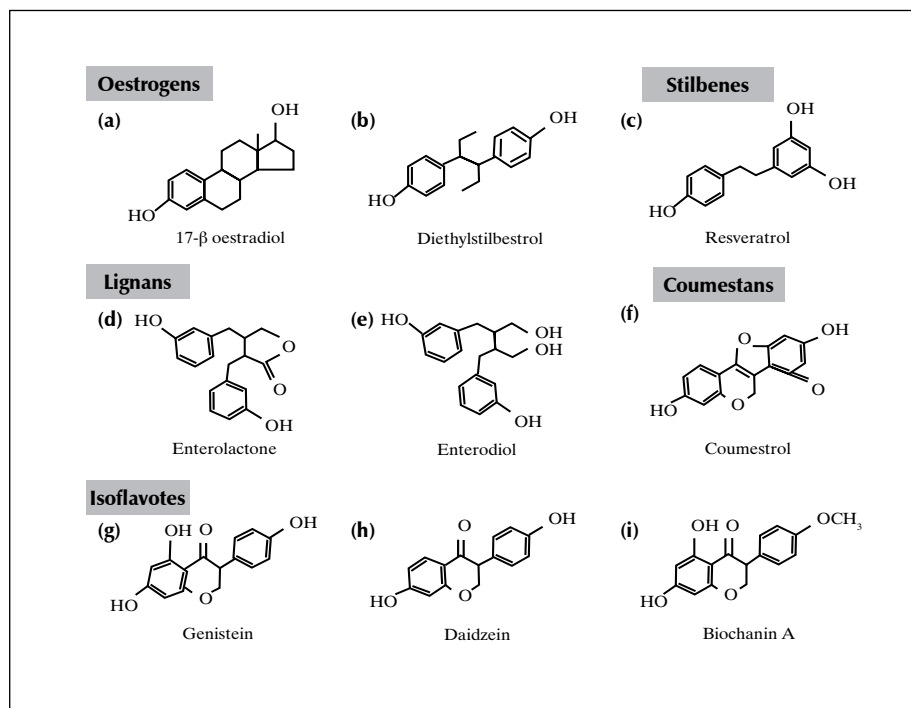
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

ΚΥΡΙΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ

• Flavonoids	7-Hydroxyflavone
<i>Isoflavones</i>	4',5-Dihydroxyflavone
DAI	Flavone acetic acid
Dihydrodaidzein	4',6-Dihydroxyflavone
Formononetin	7,8-Dihydroxyflavone
GEN	Chrysin
Biochamin A	Tangeretin
Ononin	<i>Flavonols</i>
Prunetin	Kaemperide
<i>Isoflavones</i>	Kaemperfol
O-Desmethylangolensin	Quercetin
<i>Isoflavans</i>	<i>Flavanones</i>
Equol	4',7-Dihydroxyflavanone
Equol diacetate	Naringenin
<i>Coumestans</i>	• Lingans
Coumestrol	Enterolactone
Coumestrol diacetate	Enterodiol
4-Methyloxycoumestrol	Matairesinol
<i>Hydroxychalcones</i>	Secoisolariciresinol
Phloretin	• Resorcylic acid lactones
Isoliquiritigenin	Mycostrogens
4,4'-Dihydroxychalcone	Zearalenone
<i>Flavones</i>	α-Zearalenol
Flavone	α-Zearalanol (zearanol)
Apigenin	β-Zearalenol
	β-Zearalanol

η μήτρα. Τα οστά, το καρδιοκυκλοφορικό σύστημα, ο εγκέφαλος, το ανοσολογικό σύστημα και το ήπαρ χαρακτηρίζονται από χαμηλότερες συγκεντρώσεις έκφρασης των οιστρογονικών υποδοχέων. Ο υποδοχέας ERα εκφράζεται κυρίως στη μήτρα, στο ήπαρ, στην καρδιά και στα νεφρά, ενώ ο ERβ εκφράζεται κυρίως στις ωθήκες, στον προστάτη, στους πνεύμονες, στο γαστρεντερικό σωλήνα, στην ουροδόχο κύστη, στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στο αιμοποιητικό σύστημα.

Τα φυτοοιστρογόνα παρουσιάζουν μεγαλύτερη χημική συγγένεια για τον οιστρογονικό υποδοχέα ERβ από ότι για τον ERα και κάποιες φορές μπορεί να δράσουν σαν φυσικοί εκλεκτικοί τροποποιητές του υποδοχέα των οιστρογόνων. Ο υποδοχέας ERβ μπορεί να παίζει προστατευτικό ρόλο στον καρκίνο του μαστού γιατί αναστέλλει την ανάπτυξη των κυττάρων του μαζικού αδένα, ενώ ταυτόχρονα



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1. Χημική δομή των φυτοοιστρογόνων.

καταστέλλει τις διεγερτικές δράσεις του ERα.

Μετά από την είσοδό τους στο κυτταρόπλασμα, τα φυτοοιστρογόνα συνδέονται με τον υποδοχέα των οιστρογόνων. Σε απουσία ορμόνης, ο υποδοχέας των οιστρογόνων εντοπίζεται κυρίως στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων σαν μέρος ενός πολυπρωτεϊνικού συμπλέγματος. Μετά από πρόσδεσή του με τα φυτοοιστρογόνα, ο ενεργοποιημένος υποδοχέας των οιστρογόνων αποχωρίζεται από το κυτταροπλασματικό πρωτεϊνικό σύμπλεγμα και μετακινείται στον κυτταρικό πυρήνα, όπου συνδέεται σαν ομοδιμερές με τα στοιχεία απόκρισης των οιστρογόνων (EREs), τα οποία βρίσκονται στους υποκινητές των γονιδίων στόχων. Το συνδεδεμένο με DNA σύμπλεγμα αλληλεπιδρά με συνεργοποιητές, όπως και άλλους μεταγραφικούς παράγοντες, οδηγώντας σε αναδιάρθρωση της δομής της χρωματίνης και έναρξη της μεταγραφής. Έτσι, ο ER ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων που αποκρίνονται στα οιστρογόνα θετικά ή αρνητικά (διάγραμμα 3Α). Ο ενεργοποιημένος υποδοχέας των οιστρογόνων μπορεί επίσης να μεταβάλλει την έκφραση γονιδίων σαν μονομερές και ανεξάρτητα από σύνδεση με τα EREs, δια μέσου φυσικής αλληλεπίδρασης με άλλους μεταγραφικούς παράγοντες, όπως η πρωτεΐνη ενεργοποίησης-1 (AP-1) και ο πυρηνικός παράγοντας-κΒ (NF-κΒ)

(διάγραμμα 3Α και 3Β).

Εκτός από τις δράσεις τους δια μέσου των κλασικών οιστρογονικών υποδοχέων, τα φυτοοιστρογόνα, όπως και τα οιστρογόνα, μπορούν επίσης να δράσουν δια μέσου μεμβρανικών οιστρογονικών υποδοχέων και μηχανισμών που οδηγούν σε ενεργοποίηση κινασών (διάγραμμα 3Γ). Επίσης, τα περισσότερα φυτοοιστρογόνα ασκούν δράσεις που σχετίζονται με τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, τη διαφοροποίηση και την απόπτωση των κυττάρων, όπως και την αναστολή της δραστηριότητας ενζύμων που παίζουν ρόλο στη σύνθεση στεροειδικών ορμονών, όπως η αρωματάση, η οποία μετατρέπει την τεστοστερόνη σε οιστραδιόλη και την ανδροστενεδιόνη σε οιστρόνη.

Συστηματικές δράσεις των φυτοοιστρογόνων

Τα οιστρογόνα έχουν ποικίλες δράσεις στο σώμα, οι οποίες οφείλονται κυρίως στην ικανότητά τους να μεταβάλλουν τη μεταγραφική ικανότητα γονιδίων-στόχων σε πολλά όργανα και ιστούς του σώματος. Τα όργανα και συστήματα του ανθρώπινου σώματος που απαντούν στη δράση των οιστρογόνων περιλαμβάνουν το κεντρικό νευρικό σύστημα, το μαζικό αδέν, το ουρογεννητικό σύστημα, το θυρεοειδή αδέν, το σκελετικό σύ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.
ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ ΣΕ ΤΡΟΦΕΣ

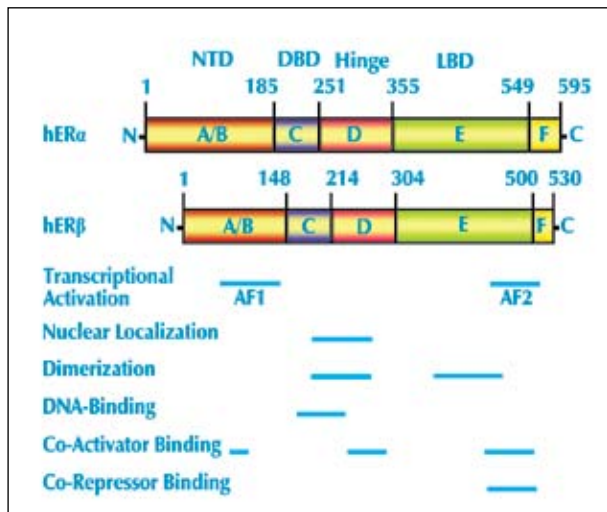
Food item (100 g Serving)	DAI	GEN	MAT	SECO	Total ISO	Total PE
<i>Soy products</i>						
Soy milk (8,5 oz)	2,312.3	4,649.1	0.5	14.4	7,390.0	7,422.5
Tofu (1/4 cup)	2,988.0	5,456.1	0.3	5.8	8,667.9	8,688.0
Veggie burger (1/4 cup)	133.8	322.3	0.2	3.1	480.2	484.7
<i>Legumes</i>						
Hummus (1/4 cup)	0.5	5.7	9.5	1.5	8.3	605.8
<i>Nuts and oil seeds</i>						
Almonds (1/4 cup)	0.8	5.3	0.1	26.0	6.7	48.5
Cashews (1/4 cup)	0.5	3.5	0.1	12.8	7.5	41.5
Flaxseed (1/4 cup)	25.0	74.5	65.9	161,388.4	138.2	163,133.6
Sesame seed (1/4 cup)	0.9	0.7	41.8	2.5	3.6	2,722.8
<i>Vegetables</i>						
Alfalfa sprout (1/4 cup)	0.2	0.8	0.0	0.2	39.4	44.1
Broccoli (1/4 cup)	N/D	0.0	0.0	1.2	0.0	18.8
Carrots, raw (1/4 cup)	0.0	0.0	0.0	1.4	0.1	2.2
Garlic (1 tbsp)	0.9	2.4	0.8	7.2	3.5	102.6
Olives (1/4 cup)	0.5	0.7	0.0	11.9	2.4	15.4
Sweet potatoes (1/4 cup)	0.1	0.1	6.3	1.6	0.2	13.9
Tomatoes (1/4 cup)	0.0	0.1	0.0	0.5	0.2	3.9
Winter squash (1/4 cup)	0.0	0.1	0.0	4.7	0.1	39.8
<i>Fruit</i>						
Dried apricots (1/4 cup)	2.4	7.3	0.2	54.6	14.7	164.4
Dried dates (1/4 cup)	0.4	1.0	0.1	32.9	1.6	102.1
<i>Cereals and breads</i>						
Bread, multi (1 slice)	0.4	1.9	0.6	2,194.4	5.8	2,207.4
Bread, white (1 slice)	0.1	0.2	0.0	0.5	0.6	1.9
Cereal, high-fiber (1/4 cups)	0.3	0.3	0.1	3.8	0.9	9.5
Cereal, regular (1/4 cups)	0.1	0.3	0.2	1.2	0.9	2.8
Doughnuts (1 whole)	569.6	961.5	0.1	10.6	1,551.0	1,568.1
Wine, red (6 oz)	2.7	4.5	0.1	61.8	29.1	94.8
Tea, black (8.5 oz)	1.1	0.1	0.2	9.4	1.5	21.7
Tea, green (8.5 oz)	0.9	0.4	0.4	25.4	1.7	31.6

DAI=daidzein, GEN=genistein, MAT=matiresinol, SECO=secoisolariciresinol, ISO=isoflavone, PE=phytoestrogen, n/d=non-detectable.

στημα, το καρδιοκυκλοφορικό σύστημα και το γαστρεντερικό σύστημα. Ακολουθώντας τη σειρά αυτή, θα αναφερθώ περιληπτικά σε πειραματικές και κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί προκειμένου να διασαφηνισθούν οι δράσεις των φυτοοιστρογόνων στον ανθρώπινο οργανισμό. Πιο συγκεκριμένα, θα αναφερθώ στα αποτελέσματα

των τυχαίοποιημένων, διπλών τυφλών μελετών που χρησιμοποιούν placebo, δεδομένου ότι οι μελέτες αυτές είναι οι πιο αξιόπιστες.

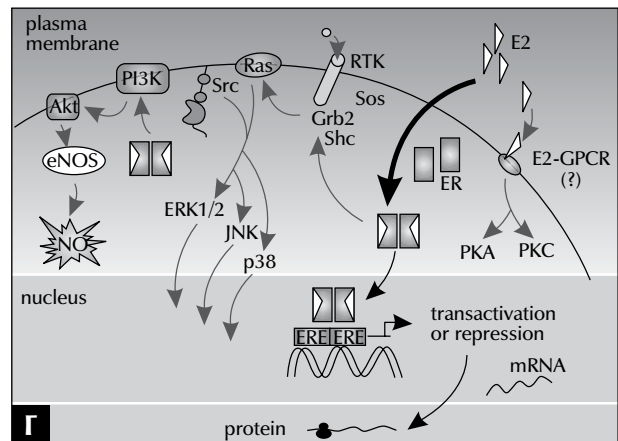
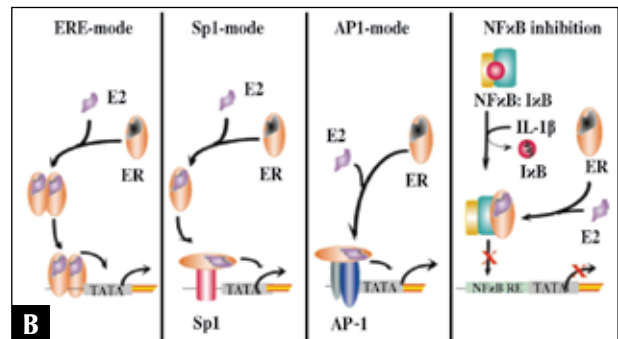
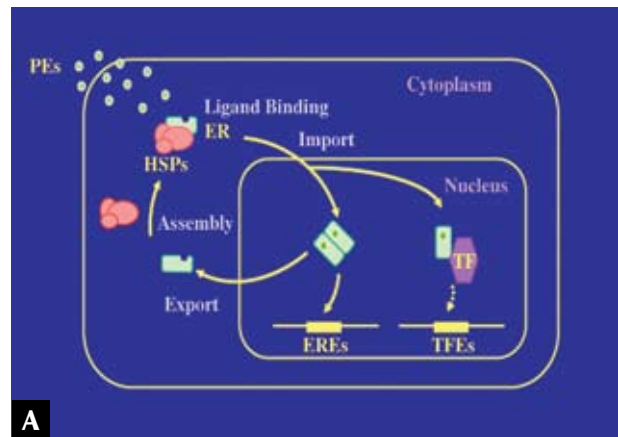
Πειραματικές μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι έκθεση στη δαϊδζείνη κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής οδήγησε σε ελάττωση της έκφρασης του ERβ mRNA στον υποθάλαμο χωρίς να επηρεάσει



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2. Οιστρογονικοί υποδοχείς ERα και ERβ.

τα επίπεδα του GnRH mRNA. Έκθεση στη γενιστεΐνη στην εμβρυϊκή ζωή οδήγησε σε ελάττωση της απόστασης μεταξύ πρωκτού και έξω γεννητικών οργάνων και στα δύο φύλα, γεγονός που υποδηλώνει θηλεοποίηση, ενώ έκθεση στην κουμειστρόλη οδήγησε σε αύξηση των συγκεντρώσεων της τεστοστερόνης σε θήλεα ζώα.

Άλλες ερευνητικές μελέτες εξέτασαν την επίδραση των φυτοοιστρογόνων στην έναρξη και εξέλιξη της εφηβείας. Το πρώτο σημείο έναρξης της εφηβείας είναι η αύξηση της έκκρισης GnRH από τον υποθάλαμο, η οποία διεγείρει τη σύνθεση και απελευθέρωση των γοναδοτροπινών από την πρόσθια υπόφυση, οι οποίες με τη σειρά τους διεγείρουν την παραγωγή οιστρογόνων και ανδρογόνων από τις γονάδες (διάγραμμα 4). Η έναρξη της εφηβείας μπορεί να επιταχυνθεί, να επιβραδυνθεί ή να μην επηρεασθεί καθόλου από την έκθεση σε φυτοοιστρογόνα, γεγονός που επηρεάζει κυρίως θήλεις και εξαρτάται από το είδος του φυτοοιστρογόνου, τη δόση, την ηλικία και τη χρονική διάρκεια έκθεσης. Έκθεση σε ρεσβερατρόλη πριν και μετά τη γέννηση καθυστέρησε την έναρξη της εφηβείας, ενώ έκθεση μόνον μετά τη γέννηση δεν είχε καμία επίδραση στο χρόνο έναρξης της εφηβείας. Προγεννητική έκθεση στη γενιστεΐνη καθυστέρησε την εφηβεία ενώ έκθεση στην γενιστεΐνη μετά τη γέννηση επιτάχυνε την έναρξη της εφηβείας. Χορήγηση κουμειστρόλης μετά τη γέννηση επιτάχυνε την έναρξη της εφηβείας. Τα



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3. Μοριακοί μηχανισμοί δράσης του υποδοχέα των οιστρογόνων.

αποτελέσματα των ερευνών αυτών υπογραμμίζουν το πόσο σημαντική είναι η περιγεννητική περίοδος για την εκδήλωση της δράσης των φυτοοιστρογόνων στον αναπτυσσόμενο οργανισμό, όπως και το ότι οι δράσεις αυτές μπορεί να εκδηλωθούν πολύ αργότερα από τη χρονική περίοδο έκθεσης στα φυτοοιστρογόνα.

Κλινικές μελέτες οι οποίες διερεύνησαν τις ορμονικές επιδράσεις των φυτοοιστρογόνων τόσο

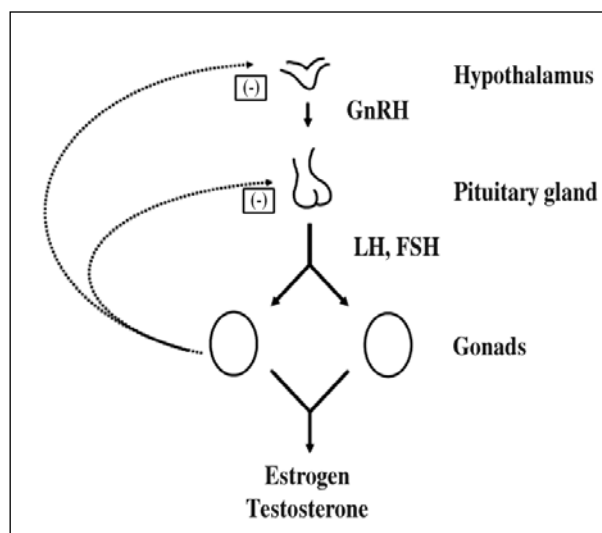
σε γυναίκες όσο και σε άνδρες δεν έδειξαν καμία μακροπρόθεσμη επίδραση στις συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης. Επίσης κανένα από τα παιδιά που συμμετείχαν στη μελέτη δεν παρουσίασε πρόωρη ήβη, αν και δεν είναι γνωστό κατά πόσο είχαν καθυστέρηση της έναρξης της ήβης δεδομένου ότι δεν έγινε παρακολούθησή τους για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα. Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να έχουν εξετάσει την επίδραση που έχει η έκθεση σε φυτοοιστρογόνα κατά την εφηβεία στην αναπαραγωγική ικανότητα κατά την ενήλικη ζωή. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η εφηβεία είναι μια ιδιαίτερα ευαίσθητη περίοδος της ανάπτυξης, στην οποία μπορεί να επιδράσει η χορήγηση φυτοοιστρογόνων κατά την περιγεννητική περίοδο.

Σε ότι αφορά στην καταστολή της έκκρισης GnRH, οι περισσότερες τυχαίοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες έδειξαν ότι τα προϊόντα σόγιας και οι ισοφλαβόνες δεν είναι πιο αποτελεσματικά από τα placebo. Υψηλές συγκεντρώσεις ισοφλαβονών οδήγησαν σε καταστολή των συγκεντρώσεων των γοναδοτροπινών.

Τα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με τις ευεργετικές ή δυσμενείς δράσεις των ισοφλαβονών σχετικά με τον καρκίνο του μαστού παραμένουν αντιφατικά και κατά συνέπεια δεν οδηγούν σε οριστικά συμπεράσματα. Παραμένει αβέβαιο το κατά πόσο οι ισοφλαβόνες έχουν οιστρογονική, αντι-οιστρογονική ή όποια δράση στο μαζικό αδέν. Επομένως, οι ισοφλαβόνες δε θα πρέπει να χορηγούνται έναντι οιστρογόνων σαν θεραπεία υποκατάστασης σε ασθενείς με ωθηκική ανεπάρκεια.

Τα φυτοοιστρογόνα δεν έχουν ουσιαστική οιστρογονική δράση στον κόλπο, ενώ οι δράσεις τους στην ουροδόχο κύστη δεν έχουν διερευνηθεί μέχρι σήμερα. Η οιστρογονική δράση των φυτοοιστρογόνων στη μήτρα μπορεί να οδηγήσει σε υπερπλασία του ενδομητρίου, και εάν δε συνοδεύεται από σύγχρονη χορήγηση προγεσταγόνων, σε καρκίνο του ενδομητρίου. Σχετικά πρόσφατα, μια τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή κλινική μελέτη που συμπεριέλαβε συνολικά 376 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξε ότι η 5-ετής χορήγηση 150 mg ισοφλαβονών ημερησίως οδήγησε σε υπερπλασία του ενδομητρίου σε ποσοστό 3.37% συγκριτικά με 0% στο δείγμα ελέγχου.

Πειραματικές μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι τα φυτοοιστρογόνα σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις μπορεί να επηρεάσουν τη θυρεοειδική λειτουργία και να οδηγήσουν στη δημιουργία βρογχοκήλης.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4. Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων.

Η γενιστεΐνη αναστέλλει τη θυρεοειδική υπεροξειδάση (TPO), ένζυμο που είναι απαραίτητο για τη σύνδεση της τυροσίνης με ιώδιο στα μόρια της θυρεοσφαιρίνης. Η αναστολή αυτή της δράσης της TPO σε περιοχές που έχουν έλλειψη σε ιώδιο μπορεί να οδηγήσει σε υποθυρεοειδισμό και δημιουργία βρογχοκήλης. Ωστόσο όμως, πειραματικές μελέτες σε ζώα ή κλινικές μελέτες δεν έχουν δείξει ότι οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις των φυτοοιστρογόνων έχουν κάποια αρνητική δράση στη θυρεοειδική λειτουργία.

Είναι γνωστό ότι τα οιστρογόνα παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου και ότι έχουν σημαντική προστατευτική δράση στα οστά. Πειραματικές μελέτες σε ζώα και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι τα φυτοοιστρογόνα και κυρίως οι ισοφλαβόνες έχουν επίσης προστατευτική δράση στα οστά, η οποία όμως είναι σημαντικά ασθενέστερη σε σχέση με αυτήν της οιστραδιόλης. Τόσο η οιστραδιόλη όσο και οι ισοφλαβόνες ασκούν ευεργετική δράση στην οστεοαρθρίτιδα.

Πειραματικές μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η σόγια οδηγεί σε ελάττωση των συγκεντρώσεων της LDL χοληστερόλης και παρεμποδίζει τη δημιουργία αθηροσκληρωτικών πλακών. Κάποιες κλινικές μελέτες έδειξαν επίσης ότι τα προϊόντα σόγιας οδηγούν σε αύξηση της HDL και ελάττωση της LDL χοληστερόλης. Ωστόσο τα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με τη δράση των ισοφλαβονών στη δημιουργία και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης παραμένουν αντιφατικά. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι οι ισοφλαβόνες

έχουν αντι-οξειδωτικές δράσεις και κατά συνέπεια προστατεύουν τα αγγεία. Τέλος, οι ισοφλαβόνες μπορεί να προστατεύουν από τον καρκίνο του παχέως εντέρου, γεγονός που οφείλεται στο ότι η γενιστεΐνη διεγείρει την παραγωγή βιταμίνης D, η οποία προστατεύει κατά του καρκίνου του παχέως εντέρου.

Συμπεράσματα

Τα φυτοοιστρογόνα αποτελούν μια ομάδα ουσιών που προέρχονται από τα φυτά και είναι δομικά ή/και λειτουργικά παρεμφερή της οιστραδιόλης. Τα φυτοοιστρογόνα εμφανίζουν τόσο οιστρογονικές όσο και αντι-οιστρογονικές δράσεις, οι οποίες ασκούνται κυρίως μετά από αλληλεπίδρασή τους με τους οιστρογονικούς υποδοχείς ERα και ERβ. Η τελική βιολογική δράση των φυτοοιστρογόνων, όπως αξιολογείται από *in vitro* και *in vivo* μελέτες, εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η χημική δομή του φυτοοιστρογόνου, το είδος των ιστών ή κυττάρων, την οδό χορήγησης, το μεταβολισμό, το χρόνο και βαθμό έκθεσης, όπως και τη χημική συγγένεια για πρόσδεση με τους υποδοχείς των οιστρογόνων. Τα φυτοοιστρογόνα χαρακτηρίζονται από υψηλό βαθμό ειδικότητα προς τους ιστούς και δόσοεξαρτώμενη δράση. Αν και η πρόσληψη φυτοοιστρογόνων μέσω της τροφής ή διατροφικών σκευασμάτων, και ειδικά των προϊόντων σόγιας, έχει συσχετισθεί με δράσεις που προάγουν την υγεία, κάποια δεδομένα υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο ασθένειας. Η πρόσληψη ή/και χορήγηση των φυτοοιστρογόνων πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή μέχρι να πραγματοποιηθούν νέες μελέτες, οι οποίες να περιγράψουν ικανοποιητικά τις δράσεις των φυτοοιστρογόνων και το ρόλο τους στη φυσιολογία και παθοφυσιολογία.

ΝΕΟΓΝΙΚΟΣ ΙΚΤΕΡΟΣ: ΠΑΛΑΙΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ, ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Τ. Σιαχανίδου: Τα επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα αντανακλούν την ισορροπία μεταξύ παραγωγής, σύζευξης, απέκκρισης και εντεροηπατικής κυκλοφορίας της. Η χολερυθρίνη παράγεται από τον καταβολισμό της αίμης στο δικτυοσπληνικό σύστημα με τη δράση του ενζύμου οξυγενάση της αίμης. Απελευθερώνεται στην κυκλοφορία, συνδέεται με λευκωματίνη και κυκλοφορεί ως έμμεση χολερυθρίνη. Προσλαμβάνεται από το ήπατοκύτταρο, μέσω συνδεδεμένων πρωτεϊνών, όπου συζεύγνυται με γλυκουρονικό οξύ με τη δράση της γλυκουρονικής τρανσφεράσης, σχηματίζονται

μονογλυκουρονίδια και διγλυκουρονίδια (άμεση χολερυθρίνη) τα οποία απεκκρίνονται στη χολή και το έντερο και στη συνέχεια μετατρέπονται σε ουροχολινογόνο, από μικρόβια του εντέρου, και αποβάλλονται. Μια ποσότητα της συζευγμένης χολερυθρίνης υδρολύεται στο έντερο με τη δράση του ενζύμου β-γλυκουρονιδάση και η παραγόμενη χολερυθρίνη επιστρέφει στο ήπαρ με την εντεροηπατική κυκλοφορία.

Στα νεογνά, και ιδιαίτερα στα πρόωρα, είναι γνωστό ότι υπάρχουν ιδιαιτερότητες στο μεταβολισμό της χολερυθρίνης. Η παραγωγή της χολερυθρίνης είναι αυξημένη λόγω αυξημένου όγκου ερυθροκυττάρων, ελαττωμένου χρόνου ζωής των ερυθροκυττάρων και αυξημένων επιπέδων αίμης που προέρχονται από μη αποδοτική ερυθροποίηση και καταβολισμό μη-αιμοσφαιρινικής αίμης. Η μεταφορά της χολερυθρίνης στο ήπαρ και η σύζευξή της με γλυκουρονικό οξύ είναι ελαττωμένες λόγω μειωμένης συγκέντρωσης συνδεδεμένων πρωτεϊνών, όπως η λιγανδίνη, και ελαττωμένης δραστηριότητας της γλυκουρονικής τρανσφεράσης. Επίσης, η εντεροηπατική κυκλοφορία της χολερυθρίνης είναι αυξημένη λόγω ελαττωμένου περισταλτισμού του εντέρου, ελαττωμένου αποικισμού του εντέρου από μικρόβια και αυξημένης δραστηριότητας της β-γλυκουρονιδάσης. Η αυξημένη εντεροηπατική κυκλοφορία έχει ιδιαίτερη σημασία για τα επίπεδα χολερυθρίνης ορού στα νεογνά διότι αυξάνει το ήδη υπάρχον ηπατικό φορτίο χολερυθρίνης έως και 50%.

Οι ιδιαιτερότητες των νεογνών ως προς το μεταβολισμό της χολερυθρίνης έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της χολερυθρίνης ορού σε επίπεδα υψηλότερα από 6-7 mg/dl και εμφάνιση νεογνικού ικτέρου στο 60% των τελειομήνων και στο σύνολο σχεδόν (80%) των προώρων.

Ο ίκτερος, σε τελειόμηνα νεογνά, συνηθίζεται να αποκαλείται φυσιολογικός όταν

- 1) η ικτερική χροιά εμφανίζεται μετά το 1ο 24ωρο ζωής, με μέγιστη ένταση/επέκταση το 3ο-4ο 24ωρο και αποδρομή έως το τέλος της 1ης εβδομάδας ζωής,
- 2) αυξάνει η έμμεση χολερυθρίνη, με ρυθμό που δεν υπερβαίνει τα 0,25 mg/ώρα και
- 3) οι μέγιστες τιμές χολερυθρίνης δεν υπερβαίνουν την 95η εκατοστιαία θέση (ΕΘ) σε καμπύλες κατανόμης τιμών χολερυθρίνης υγιών νεογνών.

Η 95η ΕΘ, σε μελέτες του 1955-1961, αντιστοιχούσε σε 12,9 mg/dl μετά το 2ο 24ωρο ζωής και αυτή η τιμή χολερυθρίνης χρησιμοποιήθηκε για πολλά χρό-

νια αργότερα ως ανώτατο όριο χολερυθρίνης στον ορισμό του φυσιολογικού νεογνικού ικτέρου.

Σε μεταγενέστερες μελέτες, στην Αμερική και την Ευρώπη, αναφέρεται ότι η 95η ΕΘ χολερυθρίνης ορού σε τελειόμηνα νεογνά και πρόωρα 35-37 εβδομάδων κύησης είναι υψηλότερη και αντιστοιχεί σε περίπου 12 mg/dl το 1ο-2ο 24ωρο ζωής, 15 mg/dl το 2ο-3ο 24ωρο και 17 mg/dl το 3ο-4ο 24ωρο ζωής. Σε πρόωρα νεογνά μικρότερα των 35 εβδομάδων κύησης, ο φυσιολογικός νεογνικός ίκτερος μπορεί να εμφανιστεί αργότερα (3ο-4ο 24ωρο ζωής) σε σχέση με τα τελειόμηνα ή τα μεγαλύτερα πρόωρα και να καθυστερήσει να υποχωρήσει (τέλος 2ης εβδομάδας ζωής), δεν υπάρχουν ανάλογες καμπύλες ΕΘ και συχνά χρησιμοποιείται ο όρος νεογνικός ίκτερος από προωρότητα.

Συνηθίζεται να αποκαλείται ο νεογνικός ίκτερος παθολογικός όταν δεν πληρούνται τα κριτήρια του φυσιολογικού νεογνικού ικτέρου και πιθανολογείται ότι υπάρχει κάποιο παθολογικό αίτιο (πίνακας 1). Όμως μόνο στο 1/3, περίπου, των νεογνών με παθολογικό ίκτερο διαπιστώνεται με τον εργαστηριακό έλεγχο κάποιο παθολογικό αίτιο. Εξάλλου, είναι δυνατόν το αίτιο του ικτέρου να είναι παθολογικό ακόμη κι αν ο ίκτερος έχει τα χαρακτηριστικά του φυσιολογικού νεογνικού ικτέρου. Γι αυτό, στη σύγχρονη βιβλιογραφία προτείνεται να εγκαταλειφθούν οι όροι «φυσιολογικός» και «παθολογικός» νεογνικός ίκτερος και να αντικατασταθούν από το γενικότερο όρο «νεογνικός ίκτερος» ή «νεογνική χολερυθριναιμία». Προτείνεται να χρησιμοποιείται ο όρος νεογνική υπερχολερυθριναιμία, όταν οι τιμές χολερυθρίνης ορού υπερβαίνουν την 95η ΕΘ για την ώρα ζωής (πρακτικά >17 mg/dl από το 3ο 24ωρο ζωής), η δε νεογνική υπερχολερυθριναιμία να χαρακτηρίζεται ως σοβαρή όταν η χολερυθρίνη υπερβαίνει τα 20 mg/dl και ως ακραία (extreme) όταν οι τιμές χολερυθρίνης είναι υψηλότερες από 25-30 mg/dl.

Από τα διάφορα παθολογικά αίτια ικτέρου, η αιμολυτική νόσος από ισοανοσοποίηση, η έλλειψη G-6-PD και η λοίμωξη είναι τα συχνότερα. Σήμερα, μετά την εντυπωσιακή ελάττωση της αιμολυτικής νόσου από ασυμβατότητα Rhesus με τη χορήγηση της anti-D ανοσοσφαιρίνης στις Rhesus αρνητικές έγκυες, το συχνότερο αίτιο αιμολυτικής νόσου από ισοανοσοποίηση είναι η ασυμβατότητα ABO και ακολουθεί η αιμολυτική νόσος από ασυμβατότητα ελασσόνων αντιγόνων, είτε του συστήματος Rhesus (c, e) ή άλλων αντιγόνων των ερυθροκυττάρων (Kell, Duffy, κ.α.). Ασυμβατότητα ABO (μητέρα ομάδας

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

ΑΙΤΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΥ ΝΕΟΓΝΙΚΟΥ ΙΚΤΕΡΟΥ

Αυξημένη παραγωγή χολερυθρίνης

Αιμολυτική νόσος

- Ισοανοσοποίηση (ασυμβατότητα Rhesus, ABO, ελασσόνων αντιγόνων)
- Μεμβρανοπάθεια (κληρονομική σφαιροκυττάρωση, ελειπτοκυττάρωση, κ.α.)
- Ανεπάρκεια ερυθροκυτταρικών ενζύμων (G-6-PD, πυροσταφυλική κινάση, κ.α.)
- Αιμοσφαιρινοπάθειες (α-θαλασσαιμία)
- Ασταθείς αιμοσφαιρίνες (συγγενής αιμολυτική αναιμία με σωμάτια Heinz)

Άλλα αίτια αυξημένης παραγωγής χολερυθρίνης

- Σηψαιμία¹
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- Εξαγγείωση αίματος (κεφαλαιμάτωμα, εκχυμώσεις, ή μη εμφανής αιμορραγία)
- Πολυερυθραιμία

Ελαττωμένη σύζευξη χολερυθρίνης

- Προωρότητα
- Σύνδρομο Gilbert
- Σύνδρομο Crigler-Najjar
- Υποθυρεοειδισμός, υποφουσιακή ανεπάρκεια¹

Ελαττωμένη απέκκριση χολερυθρίνης

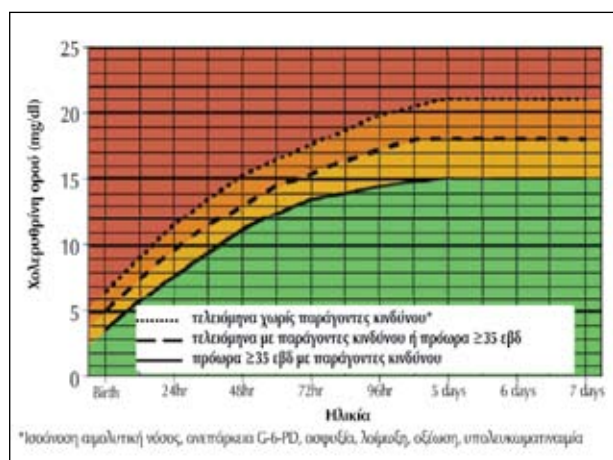
- Λοιμώδη αίτια (π.χ. TORCH)
- Ανατομικά αίτια (π.χ. ατρησία χοληφόρων, κύστη χοληδόχου πόρου, σύνδρομο Allagile)
- Μεταβολικά νοσήματα (γαλακτοζαιμία², τυροσιναιμία², έλλειψη α1 αντιθρυψίνης)
- Χολόσταση σχετιζόμενη με παρεντερική διατροφή
- Σύνδρομο «πυκνής» χολής (inspissated bile syndrome)
- Κυστική ίνωση παγκρέατος

Αυξημένη εντεροηπατική κυκλοφορία

- Ίκτερος από μητρικό γάλα
- Πυλωρική στένωση
- Απόφραξη λεπτού ή παχέος εντέρου

¹Επίσης ελαττωμένη απέκκριση και αύξηση της αμέσου χολερυθρίνης

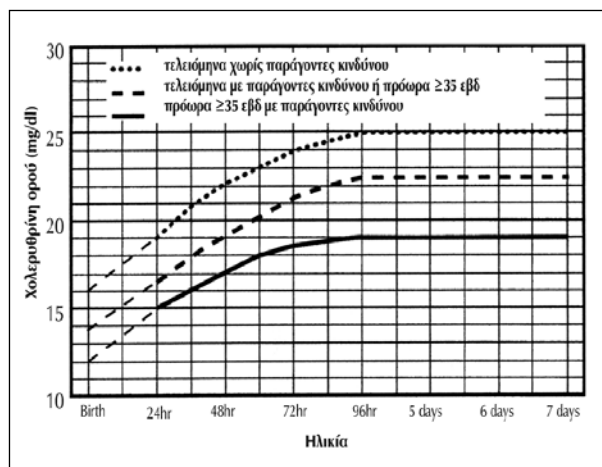
²Επίσης αύξηση της εμμέσου χολερυθρίνης



ΣΧΗΜΑ 1. Ενδείξεις εντακτικής φωτοθεραπείας σε νεογνά ≥ 35 εβδ. (American Academy of Pediatrics, 2004).

αίματος O-κύημα ομάδας A ή B) παρατηρείται στο 15% των κηύσεων, όμως η άμεση Coombs είναι θετική στο 1/3, περίπου, των νεογνών με ασυμβατότητα ABO και μόνο στο 20% των νεογνών με θετική άμεση Coombs η χολερυθρίνη ορού είναι υψηλότερη από 13 mg/dl. Επικρατούσε παλαιότερα η άποψη ότι η ασυμβατότητα ABO αποτελεί αίτιο αιμόλυσης και ίκτερου ακόμη κι αν η άμεση Coombs είναι αρνητική. Εν τούτοις, νεότερες μελέτες έδειξαν ότι σε νεογνά με αρνητική άμεση Coombs δε διαφέρει ο βαθμός αιμόλυσης μεταξύ αυτών με ασυμβατότητα ABO και των νεογνών με συμβατότητα ABO. Επομένως, σε νεογνά με ασυμβατότητα ABO, μόνο αν η άμεση Coombs είναι θετική μπορεί να αποδοθεί ο ίκτερος σε αιμόλυση λόγω ισοανοσοποίησης. Σε αιμολυτική νόσο από ασυμβατότητα ελασσόνων αντιγόνων, η αιμόλυση είναι συνήθως μικρού βαθμού και προβάλλει με όψιμη αναιμία κατά τη νεογνική περίοδο, αλλά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σημαντικής αιμόλυσης και εμβρυϊκού ύδρωπα, καθώς και περιπτώσεις σοβαρής νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας.

Έλλειψη G-6-PD παρατηρείται σε 4,5 εκατομύρια νεογνά/έτος παγκοσμίως. Αποτελεί αίτιο οξείας αιμόλυσης, ως αποτέλεσμα οξειδωτικού stress των ερυθροκυττάρων που πυροδοτείται από φάρμακα, λοίμωξη ή άλλα αίτια, και είναι συχνό αίτιο σοβαρής νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας. Σήμερα, με τη καλύτερη φροντίδα των νεογνών και την εξάλειψη περιβαλλοντικών αιτιών (π.χ. χρήση ναφθαλίνης),



ΣΧΗΜΑ 2. Ενδείξεις αφαιμαξομετάγγισης σε νεογνά ≥ 35 εβδ. (American Academy of Pediatrics, 2004).

η οξεία αιμόλυση λόγω έλλειψης G-6-PD έχει ελαττωθεί σημαντικά.

Η σχέση μεταξύ μητρικού θηλασμού και αυξημένης συχνότητας νεογνικού ίκτερου είναι γνωστή. Δύο τύποι ίκτερου έχουν περιγραφεί σε νεογνά που θηλάζουν. Ο ένας από τους δύο ονομάζεται ίκτερος σχετιζόμενος με μητρικό θηλασμό. Εμφανίζεται τη 2η-4η ημέρα ζωής και μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπερχολερυθριναιμία. Δεν οφείλεται στον ίδιο το θηλασμό, αλλά σε αυξημένη εντεροηπατική κυκλοφορία της χολερυθρίνης λόγω ανεπιτυχούς θηλασμού, ανεπαρκούς προσφοράς θερμίδων και αφυδάτωσης. Συχνά παρατηρείται μεγάλη απώλεια βάρους ($>10\%$ του βάρους γέννησης). Ο δεύτερος τύπος ίκτερου, ο συχνότερος, είναι ο ίκτερος από μητρικό γάλα και συνήθως δεν οδηγεί σε σοβαρή υπερχολερυθριναιμία. Εμφανίζεται την 4η-7η ημέρα ζωής, επιδεινώνεται τη 2η εβδομάδα ζωής και παρατείνεται συνήθως μέχρι το 2ο μήνα, αν και είναι δυνατόν να διαρκέσει μέχρι και 3 μήνες μετά τη γέννηση. Παρατεινόμενο ίκτερο εμφανίζει το 20%-30% των νεογνών που θηλάζουν. Τα νεογνά με ίκτερο από μητρικό γάλα εμφανίζουν ικανοποιητική πρόσληψη βάρους και, με εξαίρεση τον ίκτερο, δεν έχουν παθολογικά ευρήματα στην κλινική εξέταση.

Είναι αξιοσημείωτο, και για πολλά χρόνια δημιουργούσε προβληματισμό, το γεγονός ότι σε νεογνά με αιμολυτική νόσο η βαρύτητα του ίκτερου δεν εξηγείται πάντα από το βαθμό της αιμόλυσης. Είναι

δυνατόν η υπερχολερυθριναιμία να είναι σοβαρή, χωρίς εμφανή αναιμία. Επίσης, η εμφάνιση ή μη και η βαρύτητα του ικτέρου ποικίλλουν μεταξύ νεογνών που θηλάζουν. Σήμερα γνωρίζουμε ότι η ύπαρξη πολυμορφισμών στο γονίδιο της γλυκουρονικής μεταφοράσης, ή άλλων πρωτεϊνών που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της χολερυθρίνης, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας όταν συνυπάρχει άλλο αίτιο ικτέρου. Στο σύνδρομο Gilbert υπάρχουν πολυμορφισμοί του γονιδίου της γλυκουρονικής μεταφοράσης που, στη λευκή φυλή, συνήθως εντοπίζονται στον εκκνητή του γονιδίου και οδηγούν σε σύνθεση γλυκουρονικής μεταφοράσης φυσιολογικής μεν δομής, αλλά ελαττωμένης έκφρασης και επομένως ελαττωμένης δραστηριότητας. Είναι πλέον σαφές ότι νεογνά με ασυμβατότητα ABO, έλλειψη G-6-PD ή κληρονομική σφαιροκυττάρωση έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρή υπερχολερυθριναιμία, ακόμη και χωρίς σημαντική αιμόλυση, όταν είναι ομοζυγώτες ή ετεροζυγώτες συνδρόμου Gilbert. Επίσης, σε νεογνά που θηλάζουν, ο κίνδυνος σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας κατά τις πρώτες ημέρες ζωής αυξάνει κατά 22 φορές όταν συνυπάρχει πολυμορφισμός στο γονίδιο της γλυκουρονικής μεταφοράσης ή στο γονίδιο μιας μεμβρανικής πρωτεΐνης που συμμετέχει στην πρόσληψη χολερυθρίνης από το ηπατοκύτταρο (organic anion transporter protein 2) και κατά 88 φορές όταν συνυπάρχουν πολυμορφισμοί και των δύο γονιδίων. Αλλά και στον παρατεινόμενο ίκτερο των νεογνών που θηλάζουν το σύνδρομο Gilbert παίζει σημαντικό ρόλο, καθώς και στον ίκτερο που εμφανίζουν νεογνά με πυλωρική στένωση. Πιθανολογείται, επίσης, ότι πολυμορφισμοί του γονιδίου της συνδετικής πρωτεΐνης λιγανδίνης, οι οποίοι αυξάνουν τον κίνδυνο νεογνικού ικτέρου, αποτελούν παράγοντα κινδύνου σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας όταν συνυπάρχει άλλο αίτιο ικτέρου. Σήμερα ο σοβαρός νεογνικός ίκτερος θεωρείται πολυπαραγοντικό νόσημα στο οποίο συμμετέχουν 2 ή περισσότεροι παράγοντες κινδύνου με συνεργική δράση.

Η χολερυθρίνη είναι ωφέλιμη σε χαμηλές συγκεντρώσεις διότι έχει αντιοξειδωτική δράση. Υποστηρίζεται ότι προστατεύει από υποξική-ισχαιμική βλάβη και ενδεχομένως ελαττώνει τον κίνδυνο αμφιβληστροειδοπάθειας προώρων νεογνών. Είναι αξιοσημείωτο ότι, σε ενήλικες με σύνδρομο Gilbert, το ποσοστό ισχαιμικής καρδιοπάθειας είναι μικρότερο συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (2% έναντι 12%) και τούτο αποδίδεται στην αντιοξει-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

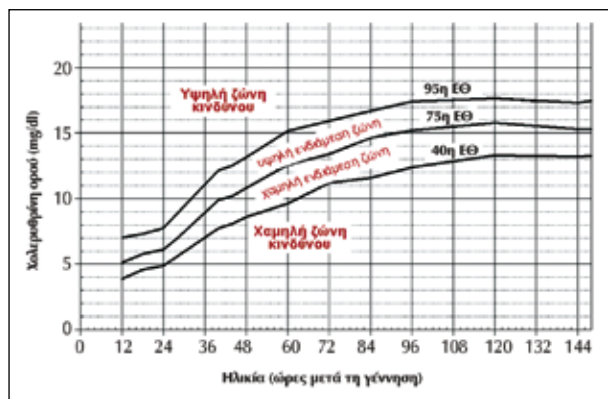
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΞΟΔΟ ΑΠΟ ΤΟ ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ ΣΕ ΝΕΟΓΝΑ ≥ 35 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ ΚΥΗΣΗΣ

- Ίκτερος 1ου 24ώρου
- Αιμολυτική νόσος (ασυμβατότητα ABO με θετική Coombs, έλλειψη G-6-PD, ↑ ETCOC)
- Ηλικία κύησης 35-36 εβδομάδων
- Αποκλειστικός θηλασμός, ιδιαίτερα αν δεν «πάει καλά» και το νεογνό χάνει βάρος
- Κεφαλαϊμάτωμα ή σημαντικές εκχυμώσεις
- Αδερφάκι με σοβαρό ίκτερο
- Ασιατική φυλή
- Χολερυθρίνη σε υψηλή ζώνη κινδύνου

American Academy of Pediatrics, 2004

δωτική δράση της χολερυθρίνης. Όμως, σε υψηλές συγκεντρώσεις η χολερυθρίνη έχει κυτταροτοξική δράση και είναι δυνατόν να προκαλέσει οξεία εγκεφαλοπάθεια, η οποία στο 70% των περιπτώσεων είναι μη αναστρέψιμη, γνωστή ως πυρηνικός ίκτερος. Αν και πιστεύαμε ότι ο πυρηνικός ίκτερος έχει σχεδόν εξαλειφθεί, τουλάχιστον από τις αναπτυγμένες χώρες, ο αριθμός των νεογνών με πυρηνικό ίκτερο έχει αυξηθεί τα τελευταία 10-15 χρόνια στην Αμερική και την Ευρώπη σε χώρες που τα νεογνά εξέρχονται από το μαιευτήριο νωρίς, το 1ο-2ο 24ωρο ζωής. Η αιμολυτική νόσος από ασυμβατότητα ABO, από ελάσσονα αντιγόνα ή από ανεπάρκεια G-6-PD είναι το κύριο αίτιο πυρηνικού ικτέρου, όμως είναι σημαντικό το ποσοστό των νεογνών με πυρηνικό ίκτερο (20%-30%) χωρίς αιμολυτική νόσο ή άλλο αίτιο ικτέρου (ιδιοπαθής πυρηνικός ίκτερος). Πρόκειται για νεογνά που σχεδόν όλα θηλάζαν αποκλειστικά και δεν είχαν ιατρική παρακολούθηση κατά τις πρώτες ημέρες ζωής μετά την έξοδό τους από το μαιευτήριο. Πολλά από αυτά (25% περίπου) ήταν πρόωρα 35-36 εβδομάδων κύησης που πολύ συχνά αντιμετωπίζονται ως τελειόμνηνα λόγω ικανοποιητικού βάρους γέννησης, αλλά στην πραγματικότητα είναι ανώριμα και ο κίνδυνος να εμφανίσουν σοβαρή υπερχολερυθριναιμία είναι 8 περίπου φορές μεγαλύτερος συγκριτικά με τελειόμνηνα 41-42 εβδομάδων κύησης.

Η σοβαρή υπερχολερυθριναιμία, αν και απαραίτητη στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν είναι πάντα ικανή να προκαλέσει μόνη της πυρηνικό ίκτερο. Από



ΣΧΗΜΑ 3. Πρόβλεψη κινδύνου σοβαρής υπερχοληρυθριναιμίας (American Academy of Pediatrics, 2004).

τα νεογνά με πολύ σοβαρή υπερχοληρυθριναιμία (25-40 mg/dl), τα περισσότερα (>50%) εξελίσσονται φυσιολογικά και δεν μπορεί να προβλεφθεί από τις τιμές χοληρυθρίνης και μόνον ποια νεογνά θα εμφανίσουν πυρηνικό ίκτερο.

Είναι γνωστοί οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο πυρηνικού ίκτερου σε νεογνά με υπερχοληρυθριναιμία και μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται:

- 1) η αύξηση των επιπέδων ελεύθερης χοληρυθρίνης, η οποία περνά ελεύθερα στον εγκέφαλο. Αίτια αύξησης της ελεύθερης χοληρυθρίνης αποτελούν η υπολευκωματιναιμία, ο ανταγωνισμός της σύνδεσης της χοληρυθρίνης με τη λευκωματίνη (π.χ. φάρμακα), καθώς και η ελάττωση της συνδετικής ικανότητας της λευκωματίνης με τη χοληρυθρίνη (π.χ. λόγω λοίμωξης ή προωρότητας),
- 2) η αύξηση της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, π.χ. λόγω ασφυξίας, υπερωσμωτικότητας, υπερκαπνίας, λοίμωξης ή προωρότητας,
- 3) η επί μακρόν παραμονή υψηλών τιμών χοληρυθρίνης, και
- 4) η ύπαρξη οξέωσης, η οποία προκαλεί καθίζηση της χοληρυθρίνης σε κύτταρα του εγκεφάλου.

Σήμερα, επί πλέον γνωρίζουμε ότι η ανεπάρκεια κυτταρικών μηχανισμών άμυνας των νευρώνων, όπως η ανεπάρκεια των Ρ-γλυκοπρωτεϊνών ή άλλων πρωτεϊνών που απομακρύνουν τη χοληρυθρίνη από τα κύτταρα του εγκεφάλου (π.χ. multidrug resistance-associated protein 1), ή η ανεπάρκεια της οξειδάσης της χοληρυθρίνης, συμβάλλουν σε διαφορές μεταξύ των νεογνών ως προς την ευαισθησία τους στη νευροτοξική δράση της χοληρυθρίνης.

Για την αντιμετώπιση του ίκτερου, είναι πολύ σημαντική η κάλυψη των αναγκών του νεογνού

σε υγρά και θερμίδες με τη χορήγηση γάλακτος σε συχνά γεύματα (9-12 ημερησίως) για να προληφθεί η αύξηση της χοληρυθρίνης μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας της. Όταν η σίτιση είναι ανεπαρκής, ακόμη και η φωτοθεραπεία είναι πολύ λιγότερο αποτελεσματική. Η φωτοθεραπεία και η αφαιμαξομετάγγιση είναι τα κύρια όπλα μας για την αντιμετώπιση του σοβαρού ίκτερου. Η φωτοθεραπεία διακρίνεται σε εντατική και απλή. Η εντατική φωτοθεραπεία επιτυγχάνεται με την έκθεση του νεογνού σε λάμπες μπλε φωτός, 430-490 nm, ισχύος τουλάχιστον 30 μW/cm²/nm. Η απλή φωτοθεραπεία διαφέρει από την εντατική κυρίως ως προς την ισχύ και δεν ξεπερνά τα 10 μW/cm²/nm. Μπορούμε να φτάσουμε την ισχύ της εντατικής αυξάνοντας τον αριθμό των συσκευών απλής φωτοθεραπείας στις οποίες εκτίθεται το νεογνό. Επίσης, η απόδοση της φωτοθεραπείας, εντατικής ή απλής, μπορεί να αυξηθεί ελαττώνοντας την απόσταση του φωτός από το νεογνό στα 10-15 cm και αυξάνοντας την επιφάνεια σώματος που εκτίθεται στο φως π.χ. με πρόσθετη πηγή φωτός κάτω από το σώμα του νεογνού.

Σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής, οι ενδείξεις για εντατική φωτοθεραπεία σε νεογνά ≥ 35 εβδομάδων κύησης καθορίζονται από τα επίπεδα χοληρυθρίνης ορού για την ώρα ζωής, την ηλικία κύησης και την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου π.χ. ισοάνοση αιμολυτική νόσος, έλλειψη G-6-PD, ασφυξία, λοίμωξη, υπολευκωματιναιμία (σχήμα 1). Απλή φωτοθεραπεία συνιστάται με 2-3 mg χοληρυθρίνης χαμηλότερα από τα όρια της εντατικής. Τα όρια αυτά αφορούν στην ολική χοληρυθρίνη ορού και δεν αφαιρείται το κλάσμα της άμεσης χοληρυθρίνης εκτός εάν η άμεση υπερβαίνει το 50% της ολικής χοληρυθρίνης. Καμπύλες χοληρυθρίνης που αφορούν στις ενδείξεις αφαιμαξομετάγγισης σε τελειόμηνα ή σχεδόν τελειόμηνα νεογνά έχουν επίσης προταθεί από την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής για τις ίδιες ομάδες νεογνών (σχήμα 2).

Σε πρόωρα νεογνά μικρότερα των 35 εβδομάδων κύησης δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα επίσημες συστάσεις σχετικά με τα όρια των τιμών χοληρυθρίνης που ενδείκνυται φωτοθεραπεία ή αφαιμαξομετάγγιση. Τα όρια αυτά διαφέρουν μεταξύ των Μονάδων Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, είναι χαμηλότερα συγκριτικά με τα τελειόμηνα ή τα μεγαλύτερα πρόωρα και πάντα λαμβάνεται υπ' όψιν η ηλικία ή/και το βάρος γέννησης του προώρου.

Σήμερα, με την καλύτερη φροντίδα των νεογνών,

την ικανοποιητική σίτιση και τη φωτοθεραπεία, ελάχιστες περιπτώσεις νεογνών χρειάζονται αφαιματομετάγγιση. Τα τελευταία, όμως, χρόνια αμφισβητείται εάν η φωτοθεραπεία είναι απόλυτα ασφαλής, ενώ πληθαίνουν οι ενδείξεις ότι δεν είναι τελείως ακίνδυνη. Η φωτοθεραπεία ενοχοποιείται για αύξηση του αριθμού των σπύλων, επίδραση στο ανοσοποιητικό ως προδιαθεσικός παράγων βρογχικού άσθματος και σακχαρώδους διαβήτη, καθώς και για κυτταροτοξική δράση με βλαπτική επίδραση στο DNA των κυττάρων και μεταλλαξιγόνο δράση σε πειραματόζωα. Γι' αυτό δεν πρέπει να υποβάλλουμε το νεογνό σε φωτοθεραπεία εάν δεν υπάρχουν απόλυτες ενδείξεις.

Για την αντιμετώπιση του ικτέρου συνιστάται, επίσης, η χορήγηση γ-ανοσοσφαιρίνης σε νεογνά με ισοάνοση αιμολυτική νόσο και τιμές χολερυθρίνης στα όρια της αφαιματομετάγγισης με στόχο την ελάττωση της αιμόλυσης και της ανάγκης για αφαιματομετάγγιση. Η χορήγηση λευκωματίνης δεν ελαττώνει τα επίπεδα χολερυθρίνης ορού, ενδεχομένως ελαττώνει μόνο το ελεύθερο κλάσμα χολερυθρίνης. Εν τούτοις, δεν έχει τεκμηριωθεί ότι η χορήγηση λευκωματίνης ελαττώνει τον κίνδυνο εγκεφαλοπάθειας και δεν περιλαμβάνεται στις συστάσεις της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής για την αντιμετώπιση του ικτέρου. Οι μεταλλοπορφυρίνες αναστέλλουν την οξυγενάση της αίμης και την παραγωγή χολερυθρίνης και έχουν άριστα αποτελέσματα στην πρόληψη ή την αντιμετώπιση της σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας, όμως δεν έχει ακόμη εγκριθεί η χορήγησή τους στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.

Είναι σημαντική η πρόληψη του σοβαρού ικτέρου και μπορεί να επιτευχθεί, σε ένα βαθμό τουλάχιστον, με την αναγνώριση πριν την έξοδο από το μαιευτήριο και την επανεκτίμηση σε σύντομο χρονικό διάστημα των νεογνών που έχουν παράγοντες κινδύνου για σοβαρή υπερχολερυθριναιμία (πίνακας 2). Η συγκέντρωση του μονοξειδίου του άνθρακα στον εκπνεόμενο αέρα (ETCO₂) αποτελεί πολύ καλό δείκτη αιμόλυσης καθώς το μονοξείδιο του άνθρακα είναι προϊόν καταβολισμού της αίμης. Επίσης, ιδιαίτερα αξιολογούνται τα επίπεδα χολερυθρίνης αν βρίσκονται σε υψηλή ζώνη κινδύνου (σχήμα 3). Έχει διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα χολερυθρίνης ήδη από το 1ο-2ο 24ωρο ζωής αποτελούν πολύ καλό προγνωστικό δείκτη για τη μετέπειτα εξέλιξη του ικτέρου. Η παρακολούθηση των τιμών χολερυθρίνης μπορεί να γίνει και αναίμακτα με αυτόματο αναλυτή. Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι με τους σύγχρονους

αναλυτές υπάρχει πολύ καλή συσχέτιση της διαδερμικής μέτρησης χολερυθρίνης με τα επίπεδα χολερυθρίνης ορού για τιμές χολερυθρίνης έως 15 mg/dl. Η διαδερμική μέτρηση της χολερυθρίνης είναι δυνατόν να συμβάλλει στην ασφαλή εξέλιξη των νεογνών με ίκτερο και στην αποφυγή άσκοπων εισαγωγών στο νοσοκομείο που, εκτός των άλλων, προκαλούν ισχυρό stress στη μητέρα και στο παιδί.

LIGHT ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

A. Ζέλλου: Η μάζιγα της παχυσαρκίας επηρεάζει όλες τις ηλικίες στο Δυτικό κόσμο. Τα τελευταία χρόνια τα ποσοστά της παχυσαρκίας έχουν αυξηθεί και στη χώρα μας. Έτσι προϊόντα "light", δηλαδή προϊόντα με μειωμένες θερμίδες έχουν εισέλθει στην Ελληνική οικογένεια και γίνονται διαθέσιμα και στα παιδιά. Τα προϊόντα "light" που κυκλοφορούν στην Ελληνική αγορά είναι τρόφιμα όλων των κατηγοριών, όπως αλλαντικά, γαλακτοκομικά, μαγιονέζες, αναψυκτικά, χυμοί, μαρμελάδες, καραμέλες, τσίχλες, τσιπς κτλ.

Αλλά πώς ένα προϊόν ορίζεται ως "light" (πίνακας 1); Ως προϊόν "light" ορίζεται ένα τρόφιμο που έχει συνολικά μειωμένες θερμίδες κατά τουλάχιστον 30%. Τα προϊόντα με μειωμένες θερμίδες είναι χαμηλά στην περιεκτικότητα ενός συστατικού όπως του λίπους (low fat) ή των υδατανθράκων. Τα low fat προϊόντα περιέχουν 3g λίπους ανά 100g στερεάς τροφής ή 1-2 g ανά 100 ml υγρής τροφής. Επιπλέον υπάρχουν προϊόντα "light" που δεν περιέχουν καθόλου ή μόνο σε αμελητέες ποσότητες ένα στοιχείο όπως για παράδειγμα το νάτριο (sodium free) ή τη χοληστερόλη (cholesterol free) ή τη ζάχαρη (sugar free). Εδώ όμως χρειάζεται προσοχή γιατί ένα τρόφιμο χωρίς χοληστερόλη μπορεί να έχει κορεσμένα λιπαρά που αυξάνουν τη χοληστερόλη ή ένα προϊόν που δεν έχει ζάχαρη να έχει γλυκαντικές ουσίες, όπως η μαλτόζη ή η φρουκτόζη που περιέχουν αρκετές θερμίδες. Χρειάζεται λοιπόν να γίνεται προσεκτική ανάγνωση της ετικέτας του τροφίμου για να καταλαβαίνουμε την ακριβή σύστασή του.

Γενικά, τα προϊόντα "light" μπορούμε να τα χωρίσουμε σε προϊόντα:

- 1) χαμηλά σε λιπαρά,
- 2) χαμηλά σε ζωϊκές πρωτεΐνες (περιέχουν σόγια και ανάλογα πρωτεΐνης) και
- 3) χαμηλά σε υδατάνθρακες (περιέχουν φυσικές και συνθετικές γλυκαντικές ουσίες).

Τα προϊόντα με χαμηλά λιπαρά είναι σχετικά χρήσιμα γιατί είναι χαμηλά σε νάτριο και κορεσμένα λίπη. Τέτοια προϊόντα είναι τα αλλαντικά με 0-2%

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.
ΟΡΙΣΜΟΣ LIGHT ΤΡΟΦΙΜΩΝ

	Δηλαδή;	Παράδειγμα
Μειωμένων θερμίδων (Light)	Τρόφιμα με μειωμένα λιπαρά ή θερμίδες ή άλλη θρεπτική ουσία	Light τρόφιμο: Οι θερμίδες έχουν μειωθεί κατά 30% Λιπαρά, Na κατά 50%
Χαμηλό (Low)	Χαμηλή περιεκτικότητα σε ένα θρεπτικό συστατικό	Χαμηλών λιπαρών (low fat) 3 g ανά 100 g ή 1-2 g ανά 100 ml
Χωρίς (Free)	Αμελητέες ποσότητες	Ελεύθερο Na (<5 mg) ή χοληστερόλη
Χωρίς πρόσθετα σάκχαρα	Δεν έχει μονοσακχαρίτες ή δισακχαρίτες	Χωρίς ζάχαρη

ΠΙΝΑΚΑΣ 2
ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΩΝ ΜΕ ΧΑΜΗΛΑ ΛΙΠΑΡΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΠΛΗΡΕΣ ΓΑΛΑ

	Πρωτεΐνη	g/100 ml Λίπος	Υδατάνθρακες	mg/100 ml Ασβέστιο
Γάλατα 0-1%	3.5	0.2	5.0	128
Γάλατα 2%	3.4	2.0	5.0	125
Πλήρες γάλα	3.3	3.4	4.8	123

λιπαρά που παρασκευάζονται από κοτόπουλο και γαλοπούλα ή από χοιρινό από λιγότερο λιπαρά τμήματα του ζώου. Επίσης υπάρχουν μαγιονέζες και σάλτσες με χαμηλά λιπαρά οι οποίες περιέχουν μειωμένες θερμίδες αλλά χρειάζεται προσοχή διότι δεν είναι εντελώς απαλλαγμένες από θερμίδες. Για παράδειγμα η κανονική μαγιονέζα έχει 80% λιπαρά (μια κουταλιά της σούπας=108 θερμίδες) και η μαγιονέζα light έχει 50% λιπαρά (μια κουταλιά της σούπας=50 θερμίδες) οπότε δεν είναι και τόσο light για να καταναλώνεται ελεύθερα. Ευρεία χρήση γίνεται στα γαλακτοκομικά light. Με την απλή μέθοδο της αποβουήρωσης μειώνονται τα λιπαρά στα γάλατα και στα γιαούρτια στο 0-2%, και στα τυριά στο 10-17%. Όπως φαίνεται στον πίνακα 2, τα γάλατα με χαμηλά λιπαρά δεν υστερούν σε ασβέστιο, πρωτεΐνες και υδατάνθρακες σε σχέση με το πλήρες γάλα και έτσι μπορούν να χρησιμοποιηθούν και στα μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους.

Τα προϊόντα που είναι χαμηλά σε ζωϊκές πρωτεΐνες είναι αυτά που περιέχουν ανάλογα πρωτεΐνης ή σόγια. Η σόγια βρίσκεται σε παγωτά, δημητριακά ή γάλατα και περιέχει σε αυξημένη συγκέντρωση

τις ισοφλαβόνες που είναι ανάλογα της ορμόνης οιστραδιόλης. Σε παιδιά, η οιστραδιόλη μπορεί να προκαλέσει θυρεοειδική δυσλειτουργία, ορμονικές διαταραχές και παράταση βρεφικού τύπου μαστού πάνω από 2 χρόνια ζωής.

Σε χώρες του εξωτερικού κυκλοφορούν υποκατάστατα λίπους όπου προστίθενται σε τροφές light και είτε είναι πολυεστέρες της σουκρόζης, τροποποιημένα τριγκλυκερίδια, μη απορροφούμενα λιπαρά οξέα ή σκευάσματα από ασπράδι αυγού και πρωτεΐνη γάλατος (πίνακας 3). Συγκεκριμένα το Olestra® είναι πολυεστέρας της σουκρόζης που δεν υδρολύεται και δεν απορροφάται από το έντερο με συχνές παρενέργειες τη διάρροια και το κοιλιακό άλγος. Σύμφωνα με το FDA οι τροφές που περιέχουν Olestra® επιβάλλεται να περιέχουν και τις λιποδιαλυτές βιταμίνες A,D,E,K που όμως δεν απορροφούνται. Μελέτες που να καταδεικνύουν εάν τα υποκατάστατα λίπους είναι ασφαλή στα παιδιά δεν έχουν γίνει.

Τα προϊόντα με χαμηλούς υδατάνθρακες δεν περιέχουν ζάχαρη, αλλά φυσικές ή συνθετικές γλυκαντικές ουσίες (πίνακας 4). Στις φυσικές γλυκαντικές ουσίες περιλαμβάνεται η φρουκτόζη και

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.**ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΑ ΛΙΠΟΥΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ**

- | | |
|---|--|
| • Πολυεστέρας σουκρόζης (Olestra)
Olean®, Procter & Gamble | • Δεν υδρολύεται-κοιλιακό άλγος,
διάρροια 1.3kcal/g |
| • Τριγλυκερίδια μικρής και μακράς αλύσου (Salatrim) | • Τροποποιημένα τριγλυκερίδια 5-9 kcal/g |
| • Μη απορροφούμενα λιπαρά οξέα (Caprenin, Trailblaer) | • 5 kcal/g |
| • Σκευάσματα από ασπράδι αυγού και πρωτεΐνη γάλακτος | • 1.3 kcal/g |

η σορβιτόλη. Είναι ουσίες που δεν απορροφούνται ή απορροφούνται μερικώς από το έντερο και μπορούν να προκαλέσουν διάρροια και κοιλιακό άλγος. Ειδικά η φρουκτόζη όταν λαμβάνεται σε μεγάλες ποσότητες μπορεί να αυξήσει τα τριγλυκερίδια.

Υπάρχουν πέντε συνθετικές γλυκαντικές ουσίες που έχουν έγκριση κυκλοφορίας από το FDA και είναι η ασπαρτάμη, η ακεσουλφάμη-K, η σακχαρίνη, η νεοτάμη και η σουκραλόζη (πίνακας 5). Οι ουσίες αυτές είναι 200 με 13000 φορές πιο γλυκές από τη ζάχαρη, διατίθενται σε μορφή σκόνης ή ταμπλέτας και έχουν μηδέν θερμίδες, επειδή δεν προστίθενται σε μεγάλες ποσότητες (πίνακας 6).

Οι γλυκαντικές ουσίες αυτές θεωρούνται ασφαλείς και χωρίς παρενέργειες. Η ασπαρτάμη εγκρίθηκε από το FDA το 1981 και πλέον θεωρείται ασφαλής σε καθορισμένη ποσότητα. Η ασπαρτάμη μεταβολίζεται στο στομάχι σε μεθανόλη (νευροτοξική ουσία), ασπαρτικό οξύ (νευροδιεγέρτης) και φαινυλαλανίνη. Για το λόγο αυτό απαγορεύεται η χρήση ασπαρτάμης και νεοτάμης (ανάλογο της ασπαρτάμης) σε άτομα με φαινυλκετονουρία. Λόγω

της παρουσίας των νευροτοξικών-νευροδιεγερτικών αυτών ουσιών, το 1990 μία μελέτη ισχυρίστηκε ότι η ασπαρτάμη ευθύνεται για την παρατηρούμενη αύξηση στη συχνότητα των καρκίνων του εγκέφαλου τη δεκαετία 1980-1990 στις Η.Π.Α. Το 1990 το FDA μετά από ανασκόπηση όλων των ερευνητικών δεδομένων κατάληξε ότι η ασπαρτάμη δεν προκαλεί καρκίνο στον εγκέφαλο και η πώληση της ασπαρτάμης συνεχίστηκε κανονικά. Το 2005 το ERF μία Ευρωπαϊκή οργάνωση ισχυρίστηκε ότι η ασπαρτάμη συσχετίζεται με λευχαιμία και λεμφώματα σε πειραματόζωα. Το 2006 η Ευρωπαϊκή Επιτροπή για την Ασφάλεια Τροφίμων (EFSA, European Food Safety Association) και το FDA κατέληξαν μετά από ανασκόπηση όλης της βιβλιογραφίας συμπεριλαμβανομένου και 100 τοξικολογικών μελετών ότι η ασπαρτάμη είναι ασφαλής και δεν προκαλεί λευχαιμία στην προαναφερόμενη καθορισμένη ημερήσια ποσότητα των 50 mg/kg, ποσότητα που αντιστοιχεί σε 17 κουτιά Coca Cola Light την ημέρα. Η ακριβής ποσότητα ασπαρτάμης που περιέχεται στα αναψυκτικά light δεν είναι γνωστή στη Ευρώπη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.**ΦΥΣΙΚΕΣ ΓΛΥΚΑΝΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ**

Ισομαλτόζη	2 kcal/g
Μαννιτόλη	1.5 kcal/g
Λακτιλόλη	
Σορβιτόλη	Χαμηλό γλυκαιμικό προφίλ αλλά προκαλεί διάρροια
Φρουκτόζη	Μπορεί να αυξήσει τους λιπιδαιμικούς δείκτες

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.**ΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΓΛΥΚΑΝΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Ασπαρτάμη	Nutrasweet®, Equal®
Ακεσουλφάμη-K	Swiss Sweet®
Ασπαρτάμη+Ακεσουλφάμη-K	Canderel®
Σακχαρίνη	Sweet 'N Low®, SweetTwin®
Νεοτάμη	
Σουκραλόζη	Splenda®

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.
ΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΓΛΥΚΑΝΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

	Χ πιο γλυκό από σάχαρη	Συσκευασία	Θερμίδες
Ασπαρτάμη	200	35 mg/φακελάκι 200 mg/κουτί αναψυκτικού	0
Σακχαρίνη	200-700	5 mg/φακελάκι 70 mg/κουτί	0
Ακεσουλφάμη-Κ	200	50 mg/φακελάκι 40 mg/κουτί	0
Νεοτάμη	7.000-13.000	-	0
Σουκραλόζη	600	5 mg 70 mg/κουτί	0

ΠΙΝΑΚΑΣ 7.
ΗΜΕΡΗΣΙΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ ΣΕ ΑΣΒΕΣΤΙΟ

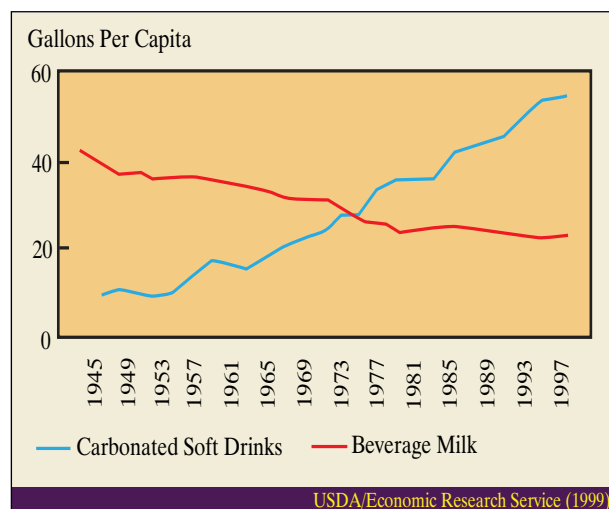
Ηλικία (έτη)	mg
1-3	500
4-8	800
9-13	1200-1500
14-18	1200-1500

1 ποτήρι γάλα=300 mg Ασβεστίου
30 γρ φέτα=150 mg Ασβεστίου
30 γρ παρμεζάνα=250 mg Ασβεστίου

ΠΙΝΑΚΑΣ 8.
ΗΜΕΡΗΣΙΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ ΣΕ ΘΕΡΜΙΔΕΣ

Reccomended Energy Intake for Children (RDA)			
	Ηλικία	Kcal/kg/day	Kcal/day
Βρέφη	0-6μ	108	650
	6-12μ	98	850
Παιδιά	1-3	102	1300
	4-6	90	1800
	7-10	70	2000
Έφηβοι	10-18	70	2500-3000

American Food nutrition Board RDA 2004

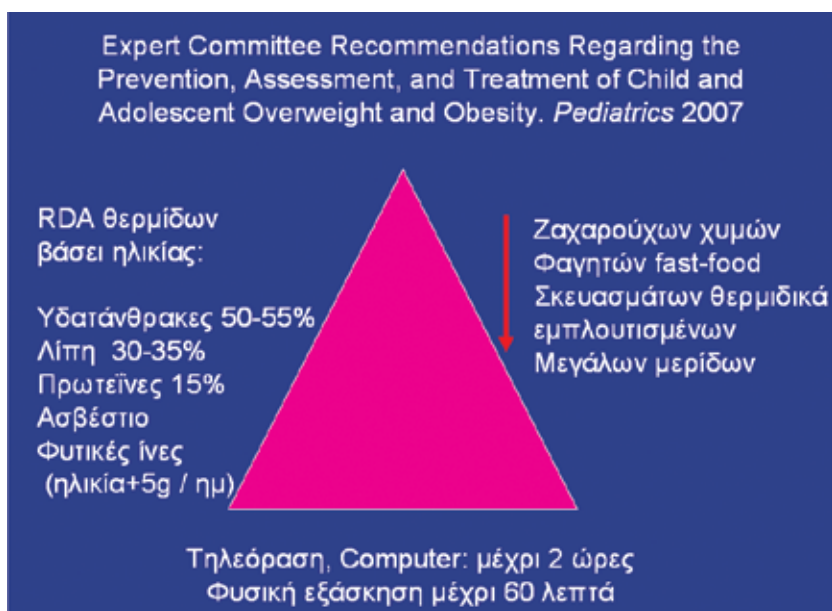


ΣΧΗΜΑ 1. Κατανάλωση γαλακτοκομικών σε σχέση με αναψυκτικών στις Η.Π.Α. (Γαλιόνια κατά κεφαλή).

Η Αμερικανική Διαιτολογική Εταιρεία υπολογίζει ότι η ημερήσια κατανάλωση ασπαρτάμης σε παιδιά 2-5 ετών είναι 8-17 mg/kg και προέρχεται από την υπολογιζόμενη κατανάλωση 1-1.5 κουτιού αναψυκτικών light την ημέρα.

Η ασφάλεια της χρήσης της ασπαρτάμης και συνεπώς των αναψυκτικών light σε παιδιά δεν έχει μελετηθεί. Η χρήση των light αναψυκτικών είναι αρκετά διαδεδομένη στους εφήβους, ενώ τα τελευταία χρόνια υπάρχει γενικότερη αύξηση στην κατανάλωση αναψυκτικών σε σχέση με τα γαλακτοκομικά (σχήμα 1) καθιστώντας δύσκολη την κάλυψη των ημερήσιων αναγκών σε ασβέστιο. Οι ημερήσιες ανάγκες σε ασβέστιο ανά ηλικία αναφέρονται στον πίνακα 7.

Όμως πρέπει να χρησιμοποιούνται τα προϊόντα light στα παιδιά; Κατ'αρχήν θα πρέπει να εξασφα-



ΣΧΗΜΑ 2. Συστάσεις επιτροπής παχυσαρκίας της αμερικανικής παιδιατρικής εταιρείας.

λίσουμε τη σωστή ανάπτυξη του παιδιού αλλά να προλάβουμε και τη δημιουργία της παχυσαρκίας. Συνεπώς θα πρέπει να χορηγούμε τις απαιτούμενες θερμίδες σύμφωνα με το RDA για την ηλικία, όπως αναφέρεται στον Πίνακα 8 και να τηρούμε τις οδηγίες για την κατανομή των θερμίδων της Επιτροπής για την Πρόληψη, Εκτίμηση και Θεραπεία της Παιδικής και Εφηβικής Παχυσαρκίας της Αμερικανικής Παιδιατρικής Εταιρείας (σχήμα 2). Σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής, τα πρώτα 2 χρόνια ζωής δεν περιορίζουμε τα λιπαρά από τη δίαιτα των βρεφών αλλά περιορίζουμε τα λίπη σε όλα τα παιδιά > 2 ετών. Σε βρέφη και νήπια δίνουμε το 40-50% των συνολικών θερμίδων σε λίπος και χορηγούμε πλήρες γάλα. Μετά τα δύο έτη μειώνουμε το ποσοστό θερμίδων από λίπη σε 30%, με έμφαση στο ελαιόλαδο και τα πολυακόρεστα (ω-3) λιπαρά. Στα μεγαλύτερα παιδιά χορηγούμε γαλακτοκομικά με χαμηλά λιπαρά.

Συμπερασματικά, τα προϊόντα light έχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Η ασφάλεια της χρήσης τους δεν έχει αποδειχτεί στα παιδιά. Η χρήση τους αντενδείκνυται σε μικρά παιδιά. Προϊόντα light με χαμηλά λιπαρά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για πρόληψη και αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε μεγάλα παιδιά.

Ένα ισορροπημένο διαιτολόγιο βασισμένο στη

Μεσογειακή δίαιτα είναι ό,τι καλύτερο για τη σωστή διατροφή των παιδιών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

R. PONS

Scriver CH, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, Vogelstein B, Childs B, Kinzler KW. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York, McGraw-Hill, 2007.

Clarke JTR. A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases, 3rd. Cambridge, Cambridge University Press, 2005.

Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH. Inborn Metabolic Diseases : Diagnosis and Treatment, 4th edition. Springer, 2006.

Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome-2007 update. Dev Med Child Neurol 2007; 49:707-16.

Lyon C, Kolodny EH, Pastores G. Neurology of Hereditary Molecular & Metabolic Disease of Children, 3rd edition. McGraw-Hill Professional, 2006.

Pearl PL, Taylor JL, Trzcinski S, Sokohl A. The pediatric neurotransmitter disorders. J Child Neurol 2007; 22:606-16.

Sykut-Cegielska J, Gradowska W, Mercimek-Mahmutoglu S, Stöckler-Ipsiroglu S. Biochemical and clinical characteristics of creatine deficiency syndromes. Acta Biochim Pol 2004; 51:875-82.



ΣΧΗΜΑ 3. Συστάσεις για την κατανάλωση λίπους στη βρεφική και παιδική ηλικία.

Ε. ΧΑΡΜΑΝΔΑΡΗ

- Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3(6):364-73.
- Adlercreutz H. Lignans and human health. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007; 44(5-6):483-525.
- Dickerson SM, Gore AC. Estrogenic environmental endocrine-disrupting chemical effects on reproductive neuroendocrine function and dysfunction across the life cycle. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8(2):143-59.
- Duffy C, Perez K, Partridge A. Implications of phytoestrogen intake for breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2007; 57(5):260-77.
- Koehler KF, Helguero LA, Haldosin LA, Warner M, Gustafsson JA. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta. *Endocr Rev* 2005; 26(3):465-78.
- Limer JL, Speirs V. Phyto-oestrogens and breast cancer chemoprevention. *Breast Cancer Res* 2004; 6(3):119-27.
- Moutsatsou P. The spectrum of phytoestrogens in nature: our knowledge is expanding. *Hormones (Athens)* 2007; 6(3):173-93.
- Nilsson S, Mäkelä S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, Enmark E, Pettersson K, Warner M, Gustafsson JA. Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev* 2001; 81(4):1535-65.
- Whitehead SA, Rice S. Endocrine-disrupting chemicals as modulators of sex steroid synthesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(1):45-61.

- Whitten PL, Patisaul HB. Cross-species and interassay comparisons of phytoestrogen action. *Environ Health Perspect* 2001; 109 Suppl 1:5-20.
- Wuttke W, Jarry H, Seidlova-Wuttke D. Isoflavones--safe food additives or dangerous drugs? *Ageing Res Rev* 2007; 6(2):150-88.

Σ. ΣΙΑΧΑΝΙΔΟΥ

- American Academy of Pediatrics. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297-316.
- American Academy of Pediatrics. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004; 114:e130-e153.
- Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008; 371:64-74.
- Colletti JE, Kothori S, Jackson DM, et al. An emergency medicine approach to neonatal hyperbilirubinemia. *Emerg Med Clin N Am* 2007; 25:1117-1135.
- Huang MJ, Kua KE, Teng HC, et al. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res* 2004; 56:682-689.
- Kaplan M, Hammerman C, Maisels MJ. Bilirubin genetics for the nongeneticist: Hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. *Pediatrics* 2003; 111:886-893.
- Kaplan M, Hammerman C. Understanding and preventing severe neonatal hyperbilirubinemia: is bilirubin neurotoxicity really a concern in the developed world? *Clin*

- Perinatol 2004; 31:555-575.
- Lin JP, O'Donnell CJ, Schwaiger JP, et al. Association between the UGT1A1*28 allele, bilirubin levels, and coronary heart disease in the Framingham heart study. *Circulation* 2006; 114:1476-1481.
- Maisels MJ. Neonatal jaundice. *Pediatrics in Review* 2006; 27:443-454.
- Maisels MJ. What's in a name? Physiologic and pathologic jaundice: The conundrum of defining normal bilirubin levels in the newborn. *Pediatrics* 2006; 118:805-807.
- Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birth-weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F459-463.
- Sedlak TW, Snyder SH. Bilirubin benefits: Cellular protection by a biliverdin reductase antioxidant cycle. *Pediatrics* 2004; 113:1776-1782.
- Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* 2006; 175:587-590.
- Watchko JF. Hyperbilirubinemia and bilirubin toxicity in the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006; 33:839-852.
- Wennberg R, Ahlfors CE, Bhutani VK, et al. Towards understanding kernicterus: A challenge to improve the management of jaundiced newborns. *Pediatrics* 2006; 117:474-485.
- A. ΖΕΛΟΥ
- American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Pediatric Nutrition Handbook Fifth Edition. Ed. Kleinman RE, 2004.*
- Davis MM, Gance-Cleveland B, Hannsik S, et al. Recommendations for prevention of childhood obesity. *Pediatrics* 2007; 120(suppl):228-252.
- US Department of Health and Human Services, US Department of Agriculture. Dietary Guidelines for Americans 2005 6th Edition. Washington DC, Government Printing office, 2005.*
- Zung A, Glaser T, Kerem Z, et al. Breast development in the first 2 years of life: an Association with soy-based infant formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46(2):191-5.
- Dwyer JT, Goldin BR, Saul N, et al. Tofu and soy drinks contain phytoestrogens. *J Am Diet Assoc* 1994; 94(7):739-43.
- Knight DC, Eden JA, Huang JL, et al. Isoflavone content of infant foods and formulas. *J Paediatr Child Health* 1998; 34(2):135-8.
- Olney JW, Farber NB, Spitznagel E, et al. Increasing brain tumor rates: is there a link to aspartame? *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55(11):1115-23.
- FDA Statement on European Aspartame Study. Press Release, May 8, 2006.*
- Wolraich ML, Lindgren SD, Stumbo PJ, et al. Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *N Engl J Med* 1994 3; 330(5):301-7.
- American Academy of Pediatrics. Soft drinks in schools. Pediatrics* 2004; 113:152-4.
- Tucker KL, Morita K, Qiao N, et al. Colas but not other carbonated beverages, are associated with low bone mineral density in older women: The Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(4):936-42.
- LaRowe TL, Moeller SM, Adams AK. Beverage patterns, diet quality, and body mass index of US preschool and school-aged children. *J Am Diet Assoc* 2007; 107(7):1124-33.
- O'Connor TM, Yang SJ, Nicklas TA. Beverage intake among preschool children and its effect on weight status. *Pediatrics* 2006; 118(4):e1010-8.
- Barlow SE, and the Expert Committee. Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity. *Pediatrics* 2007; 120: S164-S192.