

**ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ****Αύξηση – Ανάπτυξη Παιδιού και Εφήβου  
Άλλη προσέγγιση****ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΡΙΑ: Χ. ΤΖΟΥΜΑΚΑ-ΜΠΑΚΟΥΛΑ****Ευρώ και εκατοστόμετρα**  
Χ. ΚΑΝΑΚΑ**Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών στις έφηβες**  
Ε. ΔΙΑΜΑΝΤΗ-ΚΑΝΔΑΡΑΚΗ**Αξιολόγηση καμπυλών αύξησης μετά τα 3 έτη**  
Μ.-Α. ΜΑΓΙΑΚΟΥ**Ένα παιδί μεγαλώνει σε σύγχρονο «άρρωστο» σπίτι**  
Κ. ΚΑΡΑΜΟΛΕΓΚΟΥ**ΕΥΡΩ ΚΑΙ ΕΚΑΤΟΣΤΟΜΕΤΡΑ**

**Χ. Κανανά-Gantenbein:** Η σωματική αύξηση κάθε παιδιού και εφήβου είναι αποτέλεσμα πολλών συνιστωσών, ανάμεσα στις οποίες αναμφισβήτητα οι κυριότερες είναι η γενετική προδιάθεση, περιβαλλοντικοί και διατροφικοί παράγοντες, καθώς επίσης ψυχοκοινωνικοί και ενδοκρινικοί παράγοντες. Ως εκ τούτου, η φυσιολογική σωματική αύξηση αντικατοπτρίζει τη φυσιολογική και αρμονική ενορχήστρωση όλων αυτών των παραμέτρων. Το ύψος, όπως και κάθε άλλο βιολογικό χαρακτηριστικό, π.χ. η αρτηριακή πίεση ή το βάρος, ακολουθεί μία ομαλή καμπανοειδή κατανομή κατά Gauss για τα άτομα συγκεκριμένου φύλου, φυλής και ηλικίας και θεωρείται φυσιολογικό όταν βρίσκεται έως και δύο σταθερές αποκλίσεις εκατέρωθεν της μέσης τιμής. Ως χαμηλό ανάστημα θεωρείται ως εκ τούτου το ανάστημα ενός ατόμου όταν βρίσκεται μείον δύο σταθερές αποκλίσεις κάτω από τη μέση τιμή, δηλαδή κάτω από την 3<sup>η</sup> Εκατοστιαία Θέση στις καμπύλες της κατά ύψος αύξησης του συγκεκριμένου πληθυσμού και φύλου.

Το χαμηλό ανάστημα μπορεί να είναι αποτέλεσμα παραλλαγής του φυσιολογικού ή να αποτελεί έκφραση νοσολογικής οντότητας, είτε αυτή είναι χρόνιο συστηματικό νόσημα, όπως σύνδρομο δυσαπορρόφησης, χρόνια πνευμονοπάθεια, χρόνια

νεφροπάθεια κ.α. ή αποτελεί έκφραση ενδοκρινικής ανεπάρκειας. Τα αίτια του χαμηλού αναστήματος συνοψίζονται στον πίνακα 1. Τα κυριότερα ενδοκρινικά αίτια χαμηλού αναστήματος αποτελούν η υπερκορτιζολαιμία, ο υποθυρεοειδισμός και η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης κλινικά θα εκδηλωθεί με χαμηλό ετήσιο ρυθμό αύξησης, ενώ θα πρέπει να αποκλεισθούν όλα τα άλλα πιθανά αίτια χαμηλού αναστήματος. Είναι γνωστό ότι η ενδογενής αυξητική ορμόνη ακολουθεί ένα περιοδικό νυχθήμερο ρυθμό έκκρισης με εκκριτικές αιχμές κατά τη διάρκεια της νύκτας. Ως κριτήριο τεκμηρίωσης της ανεπάρκειάς της έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες δοκιμασίες, μεταξύ των οποίων έχουν επικρατήσει οι δυναμικές δοκιμασίες διέγερσής της, π.χ. με ινσουλίνη, κλονιδίνη, L-Dopa κ.α. Παρά τους περιορισμούς των δοκιμασιών αυτών να αντικατοπτρίζουν επαρκώς την ενδογενή εκκριτική ικανότητα του οργανισμού, χρησιμοποιούνται ευρέως με βάση το Consensus για την τεκμηρίωση ανεπάρκειας έκκρισης της αυξητικής ορμόνης. Ως εκ τούτου, πέραν των βιολογικών δεικτών ανεπαρκούς ρυθμού αύξησης ενός παιδιού, απαιτείται η τεκμηρίωση ανεπαρκούς έκκρισης της αυξητικής ορμόνης μετά από δύο δοκιμασίες διέγερσης, δηλαδή η κατάδειξη ότι η μέγιστη τιμή αυξητικής ορμόνης δεν ξεπερνά τα 10μg/L. Το αίτιο

της ανεπάρκειας της αυξητικής ορμόνης μπορεί να είναι μεμονωμένη έλλειψη ή να αποτελεί μέρος πολλαπλής υποφυσιακής ανεπάρκειας.

Η χορήγηση αυξητικής ορμόνης είναι ενδεδειγμένη στις περιπτώσεις αποδεδειγμένης ανεπάρκειας έκκρισης της και τότε χορήγησή της οδηγεί σε φυσιολογικό τελικό ανάστημα μέσα στο γενετικό ύψος-στόχο. Πέραν της κλασσικής ανεπάρκειας έκκρισης της αυξητικής ορμόνης, τόσο στη χώρα μας, όσο και σε άλλες χώρες υπάρχει η έγκριση χορήγησης αυξητικής ορμόνης και στο χαμηλό ανάστημα που χαρακτηρίζει το σύνδρομο Turner, καθώς και στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ενώ χορήγηση αυξητικής ορμόνης για βελτίωση του χαμηλού αναστήματος έχει εγκριθεί σε διάφορες χώρες και σε περιπτώσεις ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης, όταν δεν υπάρχει αντιρροπιστική επιτάχυνση της αύξησης μέχρι την ηλικία των 3-4 ετών, καθώς και σε παιδιά με σύνδρομο Prader-Willi. Το 2003 μάλιστα το FDA της Αμερικής ενέκρινε τη χορήγηση αυξητικής ορμόνης και σε παιδιά με λεγόμενο ιδιοπαθές, φυσιολογικό κοντό ανάστημα, δηλαδή σε παιδιά που παρουσίαζαν χαμηλό ανάστημα, όχι λόγω ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης και έντονος προβληματισμός εκδηλώθηκε στους επιστημονικούς χώρους κατά πόσο η επέκταση χρήσεως της αυξητικής ορμόνης είναι ιατρικά ενδεδειγμένη ή κατά πόσο θα οδηγήσει τελικά σε αυξημένο κίνδυνο άλλων μορφών νοσηρότητας, ή ακόμη σε αλόγιστη κατάχρηση και κόστος.

Ζούμε σε μία εποχή που δυστυχώς όλα πια έχουν αναχθεί σε καταναλωτικά αγαθά. Η έννοια του «Έχω χρήματα για να μπορώ να το αγοράσω» γίνεται ο κανόνας συμπεριφοράς πολλών ανθρώπων, με αποτέλεσμα να θεωρείται αδυναμία των αδυνάτων να συναναστρέφονται τους γύρω τους με ευγένεια και λεπτότητα. Δυστυχώς, στο βωμό αυτής της ευμάρειας και βεβαίως στην πατροπαράδοτη αξία των γονέων να δώσουν το καλύτερο στο παιδί τους έχει αναπτυχθεί μία ολόκληρη νοοτροπία και οικονομική διαχείριση: «Έχω την οικονομική δυνατότητα να πληρώσω να πάει στο καλύτερο σχολείο, έχω την οικονομική δυνατότητα να του αγοράσω τα καλύτερα επώνυμα παπούτσια ή ρούχα». Έτσι δυστυχώς αναπτύσσεται και η νέα γενιά την αντίληψη ότι είναι καλύτερος ο οικονομικά ισχυρότερος και δεν χρειάζεται να καλλιεργήσει τις εσωτερικές αρετές και αξίες, εφόσον αυτές δεν μεταφράζονται σε συνάλλαγμα.

Αλοίμονο αν και το ανάστημα ενός παιδιού μεταφράζεται σε δυνατότητα εξαγοράς του κοινωνικά

## ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

### ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΧΑΜΗΛΟΥ ΑΝΑΣΤΗΜΑΤΟΣ

#### - Παραλλαγές του φυσιολογικού

Οικογενές Χαμηλό Ανάστημα  
Ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση ανάπτυξης και ενήβωσης

#### - Νοσολογικές οντότητες

##### 1. Με φυσιολογικές σωματικές αναλογίες

###### A. Ενδοκρινικά αίτια

- Μεμονωμένη Ανεπάρκεια Αυξητικής Ορμόνης
- Πολλαπλή Υποφυσιακή Ανεπάρκεια
- Σύνδρομο Αντίστασης στην Αυξητική Ορμόνη
- Υποθυρεοειδισμός
- Υπερκορτιζολαιμία

###### B. Μη ενδοκρινικά αίτια

###### I. Χρόνια νοσήματα

- Υποσιτισμός
- Σύνδρομο δυσασπορρόφησης
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
- Χρόνια πνευμονοπάθεια
- Χρόνια καρδιοπάθεια
- Συστηματικές νόσοι του κολλαγόνου

###### II. Γενετικά Σύνδρομα

###### III. Μεταβολικές παθήσεις

###### IV. Ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης

###### V. Ψυχοκοινωνική αποστέρωση

##### 2. Με δυσαναλογία κορμού και άκρων

Σκελετικές δυσπλασίες (αχονδροπλασία, υποαχονδροπλασία κ.λπ.)

επιθυμητού τελικού αναστήματος. Πόσες φορές δυστυχώς δεν έχουν εκφραστεί επιθυμίες: «Γιατρέ, δεν μπορεί να πάρει αυξητική ορμόνη για να μπορέσει να ξεπεράσει ένα όριο ώστε να γίνει δεκτός σε μία Στρατιωτική Σχολή ή στην Αστυνομία...» ή ακόμη, «Το ξέρετε και εσείς, γιατρέ, ότι η εμφάνιση μετράει, οι πιο ψηλοί έχουν πάντα καλύτερες πιθανότητες να κερδίσουν τις εντυπώσεις και να πετύχουν ευκολότερα κοινωνική και επαγγελματική ανέλιξη. Συνταγογραφήστε μας αυξητική ορμόνη και μπορούμε να πληρώσουμε να την φέρουμε από το εξωτερικό». Άλλωστε ας μην κρυβόμαστε, τί πρότυπα παίρνουν τα κορίτσια μας όταν ως απόλυτο πρότυπο ομορφιάς παρουσιάζεται ευ-

ρέως το φωτομοντέλο με τις ιδανικές αναλογίες, ύψος 178 εκατοστά και βάρος 50 κιλά;

Επιστημονικά υπάρχει, όπως προαναφέρθηκε, σαφής ένδειξη χορήγησης αυξητικής ορμόνης, όταν αυτή πραγματικά ανεπαρκεί, με αποτέλεσμα το χαμηλό ρυθμό ετήσιας αύξησης. Η ανεπάρκεια αυτή τεκμηριώνεται με ανεπαρκή έκκρισή της σε δύο τουλάχιστον ειδικές δυναμικές δοκιμασίες. Αντίθετα, ελάχιστες ερευνητικές εργασίες μη χρηματοδοτούμενες από φαρμακευτικές εταιρείες υπάρχουν που να καταδεικνύουν βελτίωση του τελικού αναστήματος σε παιδιά χωρίς ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Δυστυχώς, οι μελέτες στις οποίες στηρίχθηκε η ένδειξη χορήγησης αυξητικής ορμόνης σε φυσιολογικά κοντά παιδιά ήταν κυρίως δύο, εκ των οποίων μόνο η μία ήταν διπλή τυφλή μελέτη, που έδειξε ένα συνολικό όφελος στο τελικό ανάστημα της τάξεως των 3.7 εκατοστών στα παιδιά που πήραν αυξητική ορμόνη έναντι αυτών που δεν πήραν. Γενικότερα, διάφορες μελέτες χορήγησης αυξητικής ορμόνης σε αυξανόμενη δόση, σε φυσιολογικά κοντά παιδιά, έδειξαν ότι το κέρδος στο τελικό ανάστημα μπορεί να φθάσει έως 5-7 εκατοστά για περίπου διάρκεια ορμονοθεραπείας 5-7 ετών, ενώ το εύρος της απάντησης ποικίλει από παιδί σε παιδί, με αποτέλεσμα σε ορισμένα το κέρδος να είναι μηδαμινό. Το κόστος μιας τέτοιας μακροχρόνιας και μη ιατρικά επιβεβλημένης ορμονοθεραπείας υπολογίζεται περίπου σε 10.000 ευρώ για κάθε εκατοστό αναστήματος που κερδίζει το παιδί, ένα συνολικό λοιπόν κόστος της τάξεως των 50-75 χιλιάδων ευρώ για κάθε φυσιολογικό κοντό παιδί. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν διπλές τυφλές τυχαίοποιημένες μελέτες που να μελετούν το κέρδος στο τελικό ανάστημα της χορήγησης αυξητικής ορμόνης σε μία ομάδα έναντι ισορροπημένης διαιτολογικής παρέμβασης σε άλλη ομάδα. Και όπως πολύ σωστά με σκεπτικισμό αναφέρει ο DG Gill στο άρθρο του "Anything you can do, I can do bigger?: The ethics and equity of growth hormone for small normal children", θα πρέπει ως Παιδίατροι που υπηρετούμε το καλό του παιδιού, να προβληματιστούμε όχι μόνο για το κόστος, αλλά και την ηθική του να εκθέσουμε ένα υγιές παιδί σε χιλιάδες ενέσεων με αμφίβολο ίσως αποτέλεσμα. Δεδομένου, μάλιστα, ότι καμμία εργασία δεν έχει επιβεβαιώσει βελτίωση ψυχολογικών προβλημάτων σε παιδιά με χαμηλό ανάστημα που πήραν αυξητική ορμόνη, ούτε βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Άλλωστε, όπως πολύ σωστά με προβληματισμό και κοινωνική ευαισθησία θέτει το ερώτημα "Who can

define how big is big enough", θα πρέπει όλοι μας με ευσυνειδησία και υπευθυνότητα να σκεφθούμε μήπως απλώς μεταθέτουμε ένα νούμερο σε μία μεγαλύτερη απλώς κλίμακα.

Είναι, όμως, το ανάστημα ενός ανθρώπου καταναλωτικό αγαθό; Βρίσκεται η αξία ενός παιδιού και κάθε ατόμου μόνο στα εκατοστόμετρα που δείχνει το αναστημόμετρο; Και ποια η σημασία του πνευματικού αναστήματος; Και, ακόμη περισσότερο, του ψυχικού αναστήματος;...

Ας προσφέρουμε λοιπόν στα παιδιά μας τη δυνατότητα να ανακαλύψουν τις αληθινές αξίες, να καλλιεργήσουν τις εσωτερικές τους αρετές και την προσωπικότητά τους χωρίς να επενδύουν μόνο στην εξωτερική εμφάνιση, στο «περίβλημα». Ας τα αγαπήσουμε γι' αυτό που είναι κι όχι γι' αυτό που κοινωνικά νομίζουμε ότι πρέπει να είναι.

...Και ας μην παραφράσουμε την καρτεσιανή αξία «Σκέφτομαι, άρα υπάρχω», σε νεοπλουτίστικη αξία «Πληρώνω, άρα υπάρχω».

## ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ ΣΤΙΣ ΕΦΗΒΕΣ

**Ε. Διαμαντή-Κανδαράκη:** Το Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ) είναι η συχνότερη ενδοκρινοπάθεια των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Το ΣΠΩ βρίσκεται στο επίκεντρο της σύγχρονης έρευνας, λόγω της συχνότητας, της κλινικής ετερογένειας, καθώς επίσης των μακροπρόθεσμων μεταβολικών και καρδιαγγειακών επιπτώσεών του. Η αιτιοπαθογένεια του ΣΠΩ φαίνεται να έχει τις ρίζες της στην πρώιμη περίοδο της ζωής και μάλιστα το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στις πιθανές πρόδρομες μορφές του ΣΠΩ στην προεφηβική ηλικία. Σημαντικό παθογενετικό ρόλο φαίνεται να έχει η παχυσαρκία, που εκδηλώνεται στα πρώτα χρόνια της ζωής. Την τελευταία δεκαετία έχουν αναδειχθεί οι σημαντικές κλινικές επιπτώσεις του συνδρόμου, οι οποίες αφορούν στο μεταβολισμό και στην καρδιαγγειακή λειτουργία και ακολουθούν τη γυναίκα δια βίου. Σκοπός αυτής της ομιλίας είναι να παρουσιάσει τα νεότερα δεδομένα σχετικά με την παθογένεια, το κλινικό φάσμα, τη διάγνωση και τη θεραπευτική προσέγγιση του ΣΠΩ, εστιάζοντας στα πρώιμα στάδια του ΣΠΩ κατά την προεφηβική και εφηβική περίοδο.

### 1. Επιδημιολογία - Ορισμός

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ) είναι η συχνότερη ενδοκρινοπάθεια, με επίπτωση 6,8% στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.**  
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΠΩ

<b>NIH 1990</b>	<b>Rotterdam 2003</b>	<b>Androgen Excess Society 2006</b>
Συνδυασμός των 2: • Χρόνια ανωοθυλακιορρηξία ή αραιομηνόρροια • Κλινική ή βιοχημική υπερανδρογοναιμία	2 από τα 3: • Χρόνια ανωοθυλακιορρηξία ή αραιομηνόρροια • Κλινική ή βιοχημική υπερανδρογοναιμία • Πολυκυστική μορφολογία ωοθηκών στο υπερηχογράφημα	• Διαταραχή ωοθηκικής λειτουργίας: Χρόνια ανωοθυλακιορρηξία ή αραιομηνόρροια και/ή πολυκυστικές ωοθήκες • Κλινική και/ή βιοχημική υπερανδρογοναιμία

**Αποκλεισμός καταστάσεων που προκαλούν παρόμοια κλινική εικόνα**

Τα δεδομένα για την επίπτωση του ΣΠΩ στον πληθυσμό των εφήβων είναι περιορισμένα. Σε μια πρόσφατη μελέτη, 3% των εφήβων διεγνώσθησαν με ΣΠΩ βάσει μόνο των κλινικών εκδηλώσεων.

Η υπερανδρογοναιμία και η χρόνια ανωοθυλακιορρηξία (ή αραιομηνόρροια) αποτελούν τα δύο μείζονα χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Ο ορισμός του ΣΠΩ εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο επιστημονικής συζήτησης.

Σύμφωνα με τα κριτήρια του National Institute of Health (NIH), η διάγνωση του ΣΠΩ απαιτεί το συνδυασμό των δύο ακόλουθων κριτηρίων:

1. Βιοχημική ή κλινική υπερανδρογοναιμία.
2. Χρόνια ανωοθυλακιορρηξία ή αραιομηνόρροια, με την προϋπόθεση του αποκλεισμού των άλλων νοσημάτων που μπορεί να εμφανισθούν με την ως άνω κλινική ή/και βιοχημική εικόνα.

Τα κριτήρια NIH θέτουν τη διάγνωση των κλασικών μορφών του ΣΠΩ, οι οποίες εμφανίζουν την τυπική κλινική εικόνα του συνδρόμου.

Βάσει των κριτηρίων του Rotterdam, ο συνδυασμός δύο εκ των ακόλουθων τριών κριτηρίων θέτουν τη διάγνωση του ΣΠΩ:

1. Βιοχημική ή κλινική υπερανδρογοναιμία.
2. Χρόνια ανωοθυλακιορρηξία ή αραιομηνόρροια.
3. Πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών στο υπερηχογράφημα, με την προϋπόθεση του αποκλεισμού των άλλων νοσημάτων που μπορεί να εμφανισθούν με την ως άνω κλινική και ή/και βιοχημική εικόνα.

Η πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών ορίζεται ως εξής: παρουσία άνω των 12 άωρων ωοθυλακίων, μεγίστης διαμέτρου 2-9 χιλιοστών, με περιφερική διάταξη και αυξημένης ηχογένειας

στρώμα ή αυξημένος όγκος (όγκος >10 κυβικά εκατοστά) σε τουλάχιστον μια ωοθήκη.

Σημειώνεται ότι περίπου 25% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας από το γενικό πληθυσμό εμφανίζουν πολυκυστική μορφολογία ωοθηκών στο υπερηχογράφημα, γεγονός που την καθιστά επισφαλές διαγνωστικό κριτήριο του ΣΠΩ.

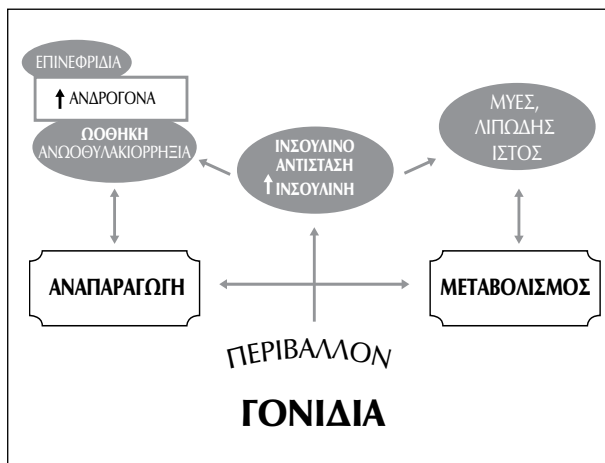
Στο ευρύτερο -κατά Rotterdam- κλινικό φάσμα του ΣΠΩ εντάσσονται δύο νέοι φαινότυποι, της υπερανδρογοναιμικής γυναίκας με πολυκυστική μορφολογία ωοθηκών, αλλά χωρίς διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου και της μη υπερανδρογοναιμικής γυναίκας με ανωοθυλακιορρηξία και πολυκυστική μορφολογία ωοθηκών.

Ο τελευταίος φαινότυπος τελεί υπό αμφισβήτηση από σημαντική μερίδα των ειδικών, που υποστηρίζουν ότι η υπερανδρογοναιμία είναι αναγκαία συνθήκη για τη διάγνωση του ΣΠΩ. Αυτή την επιστημονική θέση ήρθε να ενισχύσει και ο πρόσφατος διαγνωστικός ορισμός του ΣΠΩ από την Androgen Excess Society το 2006 (πίνακας 1).

## **2. Παθογένεια - Παθοφυσιολογία**

Το ΣΠΩ είναι σύνδρομο άγνωστης αιτιολογίας. Στην παθογένειά του ενέχονται τρεις κύριες διαταραχές, η υπερανδρογοναιμία, η διαταραχή της ωοθυλακιογένεσης και η αντίσταση στην ινσουλίνη, καθεμία από τις οποίες συμβάλλουν σε άλλοτε άλλο βαθμό στην παθοφυσιολογία και στην κλινική εικόνα του ΣΠΩ (σχήμα 1).

Το ΣΠΩ φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα της συνεργικής επίδρασης ποικίλων περιβαλλοντικών παραγόντων, στο έδαφος μιας πολυγονιδιακής γενετικής προδιάθεσης. Φαίνεται πως το περιβάλλον ρυθμίζει τους βιολογικούς διακόπτες της



**ΣΧΗΜΑ 1.** Παθογένεια - Παθοφυσιολογία συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών.

έκφρασης των γενετικών καταβολών (σχήμα 1). Ο δυσμενής ρόλος της πολυθερμιδικής, πλούσιας σε επιβλαβή παράγωγα δίαιτας, καθώς επίσης της ελλιπούς σωματικής άσκησης, ασκείται από τα πρώιμα στάδια της ζωής και δια βίου.

Η «γενετική βάση» του ΣΠΩ φαίνεται ότι είναι πολυγονιδιακή. Τόσο οι ορμονικές - ωοθηκικές, όσο και οι μεταβολικές διαταραχές του ΣΠΩ φαίνεται να ελέγχονται εν μέρει από γονιδιακούς παράγοντες. Η πολυπαραγοντικότητα της γενετικής βάσης του ΣΠΩ είναι συμβατή με την κλινική ετερογένεια του συνδρόμου.

Η βιοχημική υπερανδρογοναιμία είναι επινεφριδιακή, αλλά κυρίως ωοθηκικής προέλευσης. Τα κύτταρα της θήκης φαίνεται ότι φέρουν μια γενετικά καθορισμένη διαταραχή, που οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων. Η διαταραχή εντοπίζεται τόσο στο επίπεδο της έκφρασης των γονιδίων της ωοθηκικής στεροειδογένεσης (κυρίως του CYP17), όσο και στο επίπεδο της ενζυμικής δραστηριότητας της 17υδροξυλάσης/17-20 λυάσης. Η υπερινσουλιναιμία που χαρακτηρίζει το ΣΠΩ φαίνεται να δρα συνεργικά, αλλά και ανεξάρτητα από την LH στα κύτταρα της θήκης, επιτείνοντας την παραγωγή ανδρογόνων. Η παθογένεια της επινεφριδιακής υπερανδρογοναιμίας παραμένει αδιευκρίνιστη.

Ο ρόλος της ινσουλινοαντίστασης στο ΣΠΩ παραμένει ένα σημαντικό πεδίο επιστημονικής έρευνας. In vitro πειράματα σε καλλιέργειες ινοβλαστών, λιποκυττάρων και γραμμωτών μυϊκών ινών από γυναίκες με ΣΠΩ έχουν δείξει σημαντικές διαταραχές στη μετά τον υποδοχέα οδό

μεταβίβασης του ενδοκυττάρου μηνύματος της ινσουλίνης. Αυξημένη φωσφορυλίωση της σερίνης, του υποδοχέα της ινσουλίνης και των IRS1,2 έχουν βρεθεί στις καλλιέργειες των κυττάρων-στόχων της ινσουλίνης από ασθενείς με ΣΠΩ. Η σχετική αύξηση στη φωσφορυλίωση της σερίνης πιθανόν είναι υπεύθυνη, τουλάχιστον κατά ένα μέρος, για τη μετα-υποδοχειακή διαταραχή στη δράση της ινσουλίνης, δεδομένου ότι η φωσφορυλίωση της σερίνης στον υποδοχέα της ινσουλίνης μειώνει τη δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα. Από τη μία πλευρά, η παρατήρηση αυτών των διαταραχών στις in vitro κυτταρικές καλλιέργειες ινοβλαστών συνηγορεί υπέρ της γενετικής βάσης της ινσουλινοαντίστασης, από την άλλη πλευρά, πειράματα σε καλλιέργειες γραμμωτών μυϊκών ινών έχουν αναδείξει τον παθογενετικό ρόλο των περιβαλλοντικών παραγόντων. Ο συγκερασμός των πειραματικών δεδομένων ενισχύει την υπόθεση ότι η αλληλεπίδραση γονιδιακών και περιβαλλοντικών παραγόντων οδηγεί στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης.

Παρά το γεγονός ότι διανύουμε τη δεύτερη δεκαετία εντατικής έρευνας, δεν έχει εξηγηθεί το παράδοξο πώς παρά την περιφερική ινσουλινοαντίσταση, η ωοθήκη και συγκεκριμένα η ωοθηκική παραγωγή ανδρογόνων υπόκειται στις επαγωγικές δράσεις της ινσουλίνης.

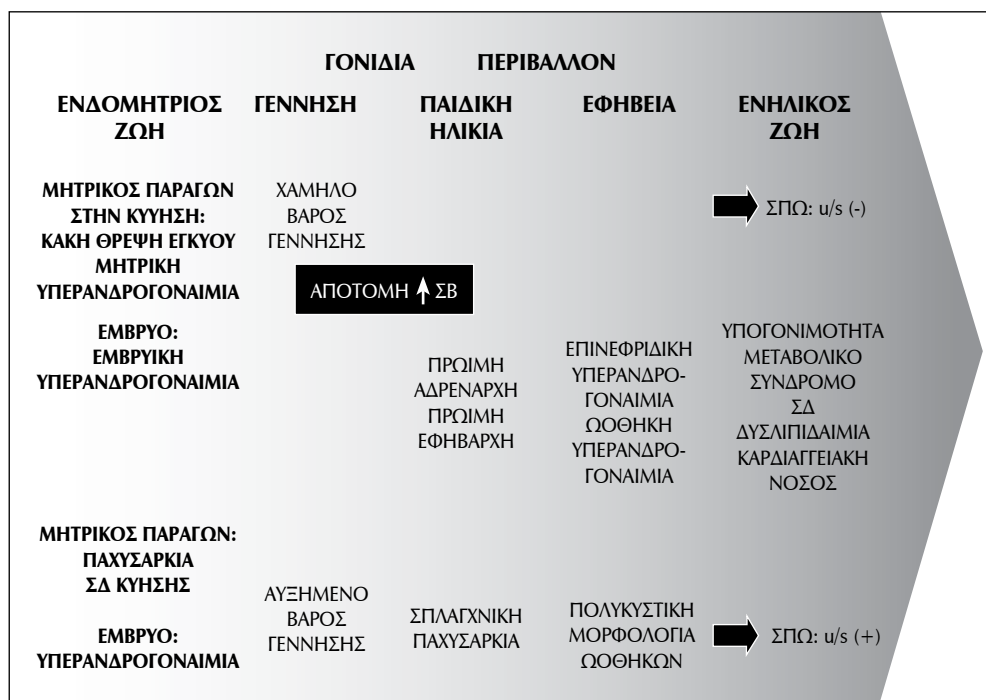
### 3. Φυσική πορεία ΣΠΩ από την ενδομήτριο ζωή μέχρι την ενηλικίωση

Η διάγνωση του ΣΠΩ τίθεται κατά κανόνα λίγα χρόνια μετά την εμμηναρχή, οπότε αποκαλύπτεται η κλινική εικόνα του συνδρόμου.

Ωστόσο, η φυσική πορεία του συνδρόμου φαίνεται να αρχίζει πολύ νωρίτερα.

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται να ασκούν την επίδρασή τους ήδη από την ενδομήτριο ζωή και πιθανόν θέτουν τα «παθογενετικά θεμέλια» του ΣΠΩ.

Ενδιαφέροντα ευρήματα προέκυψαν από πειράματα σε θηλυκά ζωικά μοντέλα, τα οποία εξετάστηκαν σε εξωγενώς χορηγούμενα ανδρογόνα κατά την εμβρυϊκή ζωή. Η εμφάνιση των τυπικών νευροενδοκρινικών, ωοθηκικών και μεταβολικών χαρακτηριστικών του ΣΠΩ στα πειραματόζωα αποτέλεσε το υπόβαθρο για την υπόθεση του ενδομήτριου προγραμματισμού. Σύμφωνα με το θεωρητικό μοντέλο των Abbott et al, η έκθεση του εμβρύου σε αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων κατά την ενδομήτριο ζωή διαταράσσει τη νευροενδοκρι-



**ΣΧΗΜΑ 2.** Η φυσική πορεία του ΣΠΩ από την ενδομήτριο μέχρι την ενήλικη ζωή.

Συντμήσεις  
 †: αύξηση  
 ΣΒ: Σωματικό Βάρος  
 u/s: Υπερηχογράφημα

νική λειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση, με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή LH από την υπόφυση και ακολούθως αυξημένη ωοθηκική παραγωγή τεστοστερόνης και 17-υδροξυπρογεστερόνης. Παράλληλα, η εμβρυϊκή υπερανδρογοναιμία πιθανόν οδηγεί σε σπλαγχνική συσσώρευση του λίπους, η οποία προάγει την ινσουλινοαντίσταση. Σ' αυτό το υπόβαθρο, η επίδραση ενός δυσμενούς περιβαλλοντικού παράγοντα, κατά μείζονα λόγο της παχυσαρκίας στην παιδική-εφηβική ηλικία και την ενήλικη ζωή, μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση του ΣΠΩ. Αυτά τα πειραματικά δεδομένα δημιούργησαν το ερώτημα ποιες είναι οι πιθανές αιτίες της εμβρυϊκής υπερανδρογοναιμίας. Η υπερανδρογοναιμία δεν θεωρείται πιθανή πηγή περίσσειας ανδρογόνων για το έμβρυο, λόγω του πλακουντιακού φραγμού. Παρόλα αυτά υπάρχουν δεδομένα σε υπερανδρογοναιμικές εγκύους που δείχνουν πιθανή συσχέτιση των επιπέδων ανδρογόνων στη μητρική κυκλοφορία με την εμβρυϊκή υπερανδρογοναιμία και την καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης.

Το βάρος γέννησης έχει επίσης μελετηθεί ως παράγων που πιθανόν συμβάλλει στην παθογένεση του ΣΠΩ. Συγκεκριμένα, έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι το ΣΠΩ είναι η «τελική έκβαση» μιας αλληλουχίας ενδοκρινικών και μεταβολικών γεγονότων, που έχει ως αφετηρία είτε την ενδομήτριο καθυστέρηση

της ανάπτυξης και το χαμηλό βάρος γέννησης, είτε το αυξημένο βάρος γέννησης. Μετά την απότομη αύξηση του ΣΒ στα βρέφη με χαμηλό βάρος γέννησης, τα δύο μονοπάτια φαίνεται να συγκλίνουν. Στην παιδική και προεφηβική ηλικία εμφανίζεται η πρόδρομη μορφή του ΣΠΩ, που χαρακτηρίζεται από σπλαγχνική παχυσαρκία, ινσουλινοαντίσταση, πρώιμη αδρεναρχή και πρώιμη εφηβαρχή. Στην εφηβική και ενήλικη ζωή εκδηλώνεται το ΣΠΩ με ή χωρίς πολυκυστική μορφολογία ωοθηκών στις γυναίκες με ιστορικό νεογνικής μακροσωμίας ή χαμηλού βάρους γέννησης, αντίστοιχα (σχήμα 2).

#### 4. Προδιαθεσικοί παράγοντες

Μια σειρά παραγόντων φαίνεται να καθορίζουν την προδιάθεση του ατόμου να εκδηλώσει ΣΠΩ.

Ο ιατρός οφείλει να γνωρίζει αυτούς τους παράγοντες και τη σημασία τους στη φυσική πορεία του ΣΠΩ. Η παρουσία τους αποτελεί ένδειξη για έγκαιρη διερεύνηση προς την κατεύθυνση του ΣΠΩ ή της εκτίμησης του κινδύνου ανάπτυξης του συνδρόμου (πίνακας 2). Το ιστορικό πρώιμης αδρεναρχίας και εφηβαρχής και το ιστορικό Κεντρικής Πρώιμης Ήβης συνδέονται με την ανάπτυξη ΣΠΩ.

Συγκεκριμένα, τα κορίτσια με πρώιμη εφηβαρχή (εμφάνιση σεξουαλικού τύπου τρίχωσης –εφήβαιο, μασχάλες- νωρίτερα από την ηλικία των 8 ετών) έχουν 15-20% κίνδυνο εμφάνισης ΣΠΩ. Η πιθανό-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.**

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙ ΜΑΚΡΩΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΓΙΑ ΣΠΩ

- Έφηβες με κλινική υπερανδρογοναιμία και/ή ΔΕΡ.
- Έφηβες με αραιομηνόρροια ή δυσλειτουργικές αιμορραγίες μήτρας που επιμένουν 2 χρόνια μετά την εμμηναρχή.
- Κορίτσια στην προ- και περιεφηβική περίοδο με κλινική υπερανδρογοναιμία, σοβαρού βαθμού παχυσαρκία και κλινικές εκδηλώσεις ινσουλινοαντίστασης.
- Κορίτσια με πρώιμη αδρεναρχή, πρώιμη εφηβαρχή, ιδίως όταν συνδυάζονται με χαμηλό βάρος γέννησης.
- Κορίτσια ή έφηβες υπό χρόνια αντιεπιληπτική αγωγή.

νότητα εκδήλωσης ΣΠΩ φαίνεται να αυξάνεται με την αύξηση των επιπέδων των επινεφριδιακών ανδρογόνων κατά τη διάγνωση της πρώιμης αδρεναρχής. Η εκσεσημασμένη αδρεναρχή, που χαρακτηρίζεται από επίπεδα DHEA-S ορού > 130μg/dl, εγείρει αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης του συνδρόμου.

Το χαμηλό βάρος γέννησης, ιδιαίτερος όταν συνδυάζεται με απότομη αύξηση του βάρους κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής, πιθανόν προδιαθέτει στην εκδήλωση λειτουργικού επινεφριδιακού υπερανδρογονισμού, με συνέπεια την πρώιμη αδρεναρχή, η οποία ακολουθείται από ωθητικό υπερανδρογονισμό και ΣΠΩ κατά την εφηβεία.

Επίσης, τα κορίτσια με ιστορικό αυξημένου βάρους γέννησης, που συχνά συνδυάζεται με παχυσαρκία ή/και ΣΔ κύησης της μητέρας, φαίνεται να έχουν αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης ΣΠΩ στην περιεφηβική περίοδο.

Οι γυναίκες με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) ή Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1) φαίνεται να αποτελούν ομάδες υψηλού κινδύνου για εκδήλωση ΣΠΩ. Στους υποκείμενους μηχανισμούς ενέχονται η ινσουλινοαντίσταση και η χρόνια υπερινσουλιναίμια εκ της ινσουλινοθεραπείας, αντίστοιχα.

Από το οικογενειακό ιστορικό, η παρουσία πρώτου βαθμού συγγενικού προσώπου με ΣΠΩ ή με επιμέρους διαταραχές του συνδρόμου (αραιομηνόρροια ή υπερτρίχωση) αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εκδήλωσης ΣΠΩ. Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι προεφηβικής ηλικίας κόρες γυναικών με ΣΠΩ εμφανίζουν σε ποσοστό 90% πολυκυστική μορφολογία ωθηκών στο υπερηχογράφημα. Επίσης, οι αδελφές των γυναικών με ΣΠΩ εμφανίζουν σε ποσοστό 50% υπερανδρογοναιμία με ή χωρίς διαταραχές εμμήνου ρύσεως. Το ΣΠΩ έχει επίσης συνδεθεί με το οικογενειακό ιστορικό διαταραχής της ανοχής της γλυκόζης, δυσλιπιδαιμίας και μεταβολικού συνδρόμου.

**5. Ο ρόλος της παιδικής και προεφηβικής παχυσαρκίας**

Η παχυσαρκία παρατηρείται περίπου σε 50% των ενήλικων γυναικών με ΣΠΩ και εμφανίζει εξίσου αυξημένη επίπτωση μεταξύ των εφήβων με υπερανδρογοναιμία ή ΣΠΩ.

Οι γυναίκες με ΣΠΩ παρουσιάζουν κεντρικού τύπου ή «ανδροειδή» κατανομή της παχυσαρκίας, που είναι ενδεικτική της σχετικής αύξησης του σπλαγχνικού λίπους. Αυτή η κατανομή του λίπους του σώματος σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων, καθώς και με ινσουλινοαντίσταση, διαταραχές στην ανοχή της γλυκόζης και στο λιποπρωτεϊνικό προφίλ. Η παχυσαρκία σε πρώιμα στάδια της ανάπτυξης, στην παιδική ή προεφηβική ηλικία συνιστά εκλυτικό παράγοντα, που θεωρείται ότι συνδράμει καθοριστικά στην ανάπτυξη του ΣΠΩ σε άτομα με άλλοτε άλλου βαθμού γενετική προδιάθεση.

Κλινική μελέτη σε παχύσαρκα κορίτσια παιδικής και προεφηβικής ηλικίας έδειξε ότι αυτή η ομάδα κοριτσιών εμφανίζει αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων σε σύγκριση με τις μάρτυρες. Η υπερινσουλιναίμια, που χαρακτηρίζει την παχυσαρκία και ιδιαίτερος τη συσσώρευση σπλαγχνικού λίπους, είναι ο πιθανός υποκείμενος μηχανισμός της αύξησης των ανδρογόνων. Η προκαλούμενη υπερανδρογοναιμία πιθανόν διαταράσσει το μηχανισμό παλίνδρομης ανατροφοδότησης από τα ωθητικά στεροειδή προς τον υποθαλαμοϋποφυσιακό άξονα. Ως αποτέλεσμα, παρατηρείται αύξηση της συχνότητας των υποθαλαμικών ώσεων GnRH, αυξημένα επίπεδα LH και περαιτέρω αύξηση της ωθητικής παραγωγής ανδρογόνων.

Ο ρόλος της παχυσαρκίας είναι σημαντικός όχι μόνο στην παθογένεση, αλλά καθ' όλη τη φυσική πορεία του ΣΠΩ. Η παχυσαρκία χαρακτηρίζει έναν ιδιαίτερο φαινότυπο του ΣΠΩ που εμφανίζει σοβαρότερου βαθμού ενδοκρινικές, αναπαραγωγικές

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.**

ΟΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ, ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΕΚΦΑΝΣΕΙΣ ΤΟΥ ΣΠΩ  
ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ (ΠΡΟ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ) ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΙΩΣΗ

Ηλικία	Κλινικά χαρακτηριστικά & ορμονικά ευρήματα	Σημεία - κλειδιά στη διαγνωστική προσέγγιση
Παιδική ηλικία	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Απότομη ↑ΣΒ/Παχυσαρκία</li> <li>• Πρώιμη αδρεναρχή-Πρώιμη εφηβαρχή</li> <li>• Κεντρική πρώιμη ήβη</li> <li>• ↑Επινεφριδιακά ανδρογόνα</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ιστορικό χαμηλού βάρους γέννησης και απότομης ↑ΣΒ στα πρώτα 2-3 χρόνια</li> <li>• Ιστορικό μακροσωμίας</li> <li>• Οικογενειακό ιστορικό ΣΠΩ, ΔΕΡ, υπερτρίχωσης, ΣΔτ2</li> <li>• ΣΔ κύησης μητέρας</li> </ul>
Πρώιμη εφηβική περίοδος	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ΔΕΡ</li> <li>• Υπερτρίχωση, ακμή</li> <li>• ↑Τεστο, LH ορού</li> <li>• Κεντρ. παχυσαρκία (↑WHR)</li> <li>• Αρχόμενες ή και σοβαρότερου βαθμού μεταβολικές διαταραχές (ινσουλινοαντίσταση, ΜΣ)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Δυσσχέρεια ερμηνείας συμπτωμάτων-ευρημάτων στα πλαίσια της «φυσιολογικής» μεταβατικής περιόδου μετά την εμμηναρχή που χαρακτηρίζεται από ΔΕΡ, ↑Τεστο &amp; LH ορού</li> <li>• Κλιν. υπερανδρογοναιμία: ισχυρή υπόνοια ΣΠΩ</li> <li>• Επί μακρών τακτική παρακολούθηση</li> </ul>
Όψιμη εφηβική περίοδος	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Χρ. ανωθυλακιόρρηξις ή αραιομηνόρροια</li> <li>• Υπερτρίχωση, ακμή</li> <li>• Βιοχ. Υπερανδρογοναιμία</li> <li>• Κεντρική παχυσαρκία</li> <li>• Μελανίζουσα ακάνθωση</li> <li>• Μεταβολικές διαταραχές (Ινσουλινοαντίσταση, ΜΣ, Διατ. μεταβ. υδατανθράκων)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Εμμένουσα βιοχημική υπερανδρογοναιμία και αραιομηνόρροια θέτει τη διάγνωση ΣΠΩ</li> <li>• Επιβάλλεται ΟGTT</li> </ul>
Μετά την ενηλικίωση	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υπογονιμότητα</li> <li>• Χρ. ανωθυλακιόρρηξις/αραιομηνόρροια</li> <li>• Κλιν. υπερανδρογοναιμία (υπερτρίχωση, ακμή, αλωπεκία ανδρογεννητικού τύπου)</li> <li>• Βιοχ. υπερανδρογοναιμία</li> <li>• Κεντρική παχυσαρκία</li> <li>• Μελανίζουσα ακάνθωση</li> <li>• Μεταβολ. διαταραχές: Ινσ/αντίσταση, ΜΣ, ΔΑΓ ή ΣΔτ2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Η κεντρική παχυσαρκία και οι μεταβολικές διαταραχές συνεπάγονται αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο</li> <li>• Έλεγχος δεικτών καρδιαγγειακής λειτουργίας και αθηροσκληρωτικής νόσου</li> </ul>

Συντμήσεις: ΔΕΡ: Διαταραχές Εμμήνου Ρύσεως, ΔΑΓ: Διαταραχή Ανοχής Γλυκόζης, ΣΔτ2: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, ΣΔ κύησης: Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης, ΣΒ: Σωματικό Βάρος, ΜΣ: Μεταβολικό Σύνδρομο, Διατ. Μεταβ. Υδατανθράκων: Διαταραχές Μεταβολισμού Υδατανθράκων, Τεστο: Τεστοστερόνη, ΟGTT: Oral Glucose Tolerance Test - Καμπύλη Γλυκόζης με λήψη από του στόματος 75γρ. γλυκόζης

και μεταβολικές διαταραχές. Η κλινική εικόνα του ΣΠΩ επιδεινώνεται με την περαιτέρω αύξηση του σωματικού βάρους, ενώ κλινική βελτίωση αναμένεται εφόσον επιτευχθεί απώλεια ΣΒ.

**6. Διαγνωστική προσέγγιση στις έφηβες**

*Α. Διαγνωστικά κριτήρια, κλινική εικόνα και εργαστηριακά ευρήματα*

Οι κλινικές εκδηλώσεις του ΣΠΩ μεταβάλλονται



στη διάρκεια του βιολογικού κύκλου της γυναίκας (πίνακας 3).

Οι έφηβες παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στη λειτουργία του υποθαλαμού-υποφυσιακού -ωοθηκικού άξονα σε σύγκριση με τις ενήλικες γυναίκες. Η διαγνωστική προσέγγιση του ΣΠΩ σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα θα πρέπει να συμβαδίζει με την «ενδοκρινική ταυτότητα» της εφηβείας.

Δεν έχουν θεσπιστεί μέχρι σήμερα ειδικά κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΠΩ στις έφηβες και στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται τα διαγνωστικά κριτήρια των ενηλίκων. Οι Sultan και Paris έχουν προτείνει έναν ορισμό του ΣΠΩ στις έφηβες, σύμφωνα με τον οποίο ο συνδυασμός τεσσάρων από τα ακόλουθα πέντε κριτήρια θέτει τη διάγνωση του συνδρόμου:

1. Κλινική υπερανδρογοναιμία: επίμονη και σοβαρού βαθμού ακμή και υπερτρίχωση.
2. Βιοχημική υπερανδρογοναιμία: επίπεδα τεστοστερόνης πλάσματος  $>50\text{ng/dl}$  και ο λόγος των LH/FSH  $>2$ .
3. Αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία: μελανίζουσα ακάνθωση, σπλαγχνική παχυσαρκία, διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη.
4. Αραιο-/αμηνόρροια που επιμένει δύο χρόνια μετά την εμμηναρχή.
5. Πολυκυστική μορφολογία ωοθηκών στο υπερηχογράφημα.

Επισημαίνεται ότι ανεξαρτήτως ορισμού, διαγνωστικών κριτηρίων και ηλικιακής ομάδας, το ΣΠΩ είναι διάγνωση εξ αποκλεισμού.

Ως αραιομηνόρροια ορίζεται η παρουσία εμμηνορρυσιακών κύκλων διάρκειας άνω των 35 ημερών. Η παρουσία λιγότερων από 8 εμμηνορρυσιακών κύκλων το χρόνο ορίζεται ως χρόνια ανωοθυλακιορρηξία και επιβεβαιώνεται εργαστηριακά με την ανεύρεση επιπέδων προγεστερόνης κάτω των  $3\text{ng/ml}$  την 21<sup>η</sup>- 23<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου, σε 3 διαδοχικούς εμμηνορρυσιακούς κύκλους.

Η κλινική υπερανδρογοναιμία εκδηλώνεται ως υπερτρίχωση, ακμή, ανδρογενετικού τύπου αλωπεκία.

Η υπερτρίχωση που χαρακτηρίζει το ΣΠΩ συνήθως αναπτύσσεται σταδιακά κατά την περιεφηβική περίοδο. Αφορά στην εμφάνιση αυξημένης τριχοφυΐας σε ανδρογονοεξαρτώμενες δερματικές περιοχές του προσώπου και του σώματος.

Η αξιολόγηση της υπερτρίχωσης βασίζεται στην κλίμακα Ferriman-Gallwey. Βαθμολογία κατά Ferriman-Gallwey 6-8 αντιστοιχεί σε ήπια υπερτρίχωση, 8-15 σε μετρίου βαθμού και άνω του 15 σε

σοβαρού βαθμού υπερτρίχωση.

Η ακμή και η ανδρογενετικού τύπου αλωπεκία είναι λιγότερο τυπικές κλινικές εκδηλώσεις υπερανδρογοναιμίας.

Σημαντικό φαινοτυπικό γνώρισμα του ΣΠΩ είναι η κεντρικού τύπου παχυσαρκία, που εκτιμάται κλινικά με τον προσδιορισμό του λόγου περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων (Waist to Hip Ratio) άνω του 0,8. Η σπλαγχνική παχυσαρκία συνδυάζεται με ινσουλινοαντίσταση. Ένα κλινικό σημείο σοβαρού βαθμού ινσουλινοαντίστασης είναι η μελανίζουσα ακάνθωση, που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση υπερπλασίας και μελάγχρωσης του δέρματος στην περιοχή του αυχένα, των μασχαλών και των μηροβουβωνικών πτυχών.

Η τεκμηρίωση βιοχημικής υπερανδρογοναιμίας αποτελεί σημαντικό συντελεστή της διάγνωσης του ΣΠΩ. Συνιστάται προσδιορισμός των επιπέδων της ολικής τεστοστερόνης και της δεσμευτικής σφαιρίνης των στεροειδών του φύλου (SHBG) στον ορό. Τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης ορού (fTesto) είναι κατά 50% πιο ευαίσθητος δείκτης σε σύγκριση με τα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης ορού για τη διάγνωση της βιοχημικής υπερανδρογοναιμίας στις γυναίκες.

Συνιστάται πρωινή μέτρηση της ελεύθερης τεστοστερόνης πλάσματος κατά την 3<sup>η</sup>-5<sup>η</sup> ημέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Ωστόσο, οι μέθοδοι προσδιορισμού της ελεύθερης τεστοστερόνης στερούνται ευαισθησίας για τον προσδιορισμό των σχετικά χαμηλών επιπέδων στις γυναίκες. Επιπλέον, η απουσία φυσιολογικών τιμών αναφοράς καθιστά δυσχερή την αξιολόγηση και τη σύγκριση των μετρήσεων της fTesto από διαφορετικά εργαστήρια. Συνιστάται η επανάληψη της μέτρησης σε 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> δείγμα αίματος προς περιορισμό του εργαστηριακού λάθους.

Ο ορμονικός έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει μέτρηση των υπόλοιπων ανδρογόνων, δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEAS) και Δ4-ανδροστενδιόνης (Δ4A), παρόλο που η διαγνωστική αξία της μεμονωμένης αύξησης της DHEAS ή της Δ4A παραμένει υπό αμφισβήτηση.

*B. Τα διλήμματα και οι ιδιαιτερότητες της διαγνωστικής προσέγγισης στις έφηβες*

Η διάγνωση της ανωοθυλακιορρηξίας, καθώς επίσης των ενδοκρινικών και μεταβολικών διαταραχών του ΣΠΩ είναι δυσχερής κατά την εφηβεία, λόγω των φυσιολογικών μεταβολών της υποθαλαμού-υποφυσιακής - ωοθηκικής λειτουργίας και των

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.**

ΟΙ ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ ΠΟΥ «ΜΙΜΟΥΝΤΑΙ» ΤΟ ΣΠΩ

- Συγγενής ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης όψιμης έναρξης
- Ανδρογονοπαραγωγά νεοπλάσματα
- Σύνδρομο Cushing
- Λήψη ανδρογονικών ή αναβολικών ουσιών
- Σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη
- Θυρεοειδική νόσος
- Υπερπρολακτιναιμία

υπόλοιπων ενδοκρινικών αξόνων.

Στην εφηβική ηλικία οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως συχνά συγχέονται με τους «φυσιολογικούς» ανωθυλακιορρηκτικούς κύκλους, που παρατηρούνται κατά τα πρώτα έτη μετά την εμμηναρχή, με αποτέλεσμα το ΣΠΩ συχνά να διαλάθει της διάγνωσης στις έφηβες.

Τα πρώτα δύο χρόνια μετά την εμμηναρχή τουλάχιστον, οι ανωθυλακιορρηκτικοί είναι συχνοί (άνω του 50%) μέχρι την αποκατάσταση της ομαλής, περιοδικής λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες.

Ωστόσο, περίπου 50% των εφήβων με ανωθυλακιορρηξία περί την εμμηναρχή παρουσιάζουν το τυπικό για το ΣΠΩ, αυξημένα επίπεδα LH ορού και αυξημένη συχνότητα εκκριτικών ώσεων LH, καθώς επίσης αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης ορού συγκριτικά με τις αντίστοιχες μάρτυρες. Η βιοχημική υπερανδρογοναιμία που παρατηρείται σ' αυτή την ομάδα εφήβων σπανίως υποστρέφει. Οι περισσότερες έφηβες με ανωθυλακιορρηξία, που επιμένει πέραν των 2 ετών μετά την εμμηναρχή, θα παρουσιάσουν μόνιμες διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

Όπως επισημαίνεται και στις ενήλικες γυναίκες, η παρουσία πολυκυστικών ωθηκών στο υπερηχογράφημα δεν θέτει τη διάγνωση ΣΠΩ. Ειδικότερα, περίπου 10% του γενικού πληθυσμού των εφήβων κοριτσιών με φυσιολογικό εμμηνορρυσιακό κύκλο εμφανίζουν τουλάχιστον μία ωθηκή με πολυάριθμα κυστίδια στο υπερηχογράφημα. Η διάκριση αυτής της «παραλλαγής» από την πολυκυστική ωθηκική μορφολογία που παρατηρείται με το ΣΠΩ είναι δυσχερής. Επιπλέον, σημαντικό ποσοστό εφήβων εμφανίζουν αυξημένο όγκο ωθηκών (>10,8cc) 1-4 έτη μετά την εμμηναρχή. Από αυτές, περίπου 8%

έχουν υποκλινικό ΣΠΩ. Επιπλέον, 40% εμφανίζουν λανθάνουσα διαταραχή της ωθηκικής στεροειδγένεσης, που συνίσταται στην υπέρμετρη αύξηση των επιπέδων της 17-υδροξυπρογεστερόνης στη δοκιμασία διέγερσης με GnRH ανάλογο, παρά την παρουσία φυσιολογικών βασικών επιπέδων ανδρογόνων. Δεν είναι γνωστό εάν αυτή η κατάσταση αποτελεί πρόδρομη μορφή του ΣΠΩ, που συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης του συνδρόμου στο μέλλον.

Επιπλέον, οι έφηβες με ΣΠΩ παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση ινσουλινοαντίστασης. Η «φυσιολογική» περιεφηβική ελάττωση της ινσουλινοευαισθησίας των ιστών, λόγω των αυξημένων επιπέδων GH, αποτελεί πιθανό συγχυτικό παράγοντα. Ωστόσο, ο λόγος γλυκόζης προς ινσουλίνη νηστείας μικρότερος του 7 έχει προταθεί ως ένας αδρός δείκτης σημαντικού βαθμού ινσουλινοαντίστασης στις έφηβες.

**Γ. Διαφορική Διάγνωση**

Το ΣΠΩ είναι διάγνωση εξ αποκλεισμού. Συνεπώς, πριν τεθεί διάγνωση ΣΠΩ επιβάλλεται ο αποκλεισμός όλων των νοσολογικών οντοτήτων που προκαλούν ανάλογη κλινική εικόνα (πίνακας 4).

Όταν η υπερανδρογοναιμία δεν τεκμηριώνεται επαρκώς κλινικά ή/και βιοχημικά, η διάγνωση του ΣΠΩ είναι λιγότερο πιθανή, αλλά δεν αποκλείεται βάσει των κριτηρίων του Rotterdam και κυρίως λόγω των προαναφερθέντων προβλημάτων στη βιοχημική διάγνωση της υπερανδρογοναιμίας.

Συχνό στην κλινική πράξη είναι το διαφοροδιαγνωστικό δίλημμα μεταξύ Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωθηκών και Συγγενούς Υπερπλασίας Επινεφριδίων (ΣΥΕ) όψιμης έναρξης. Η διαγνωστική απάντηση κατά κανόνα δίδεται με τη μέτρηση της βασικής πρωινής τιμής της 17-υδροξυπρογεστερόνης ορού στην ωθυλακική φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Επίπεδα 17-υδροξυπρογεστερόνης ορού άνω των 2ng/ml αποτελούν ένδειξη για δοκιμασία Synachten, κατά την οποία υπεραπάντηση της 17-υδροξυπρογεστερόνης μετά χορήγηση συνθετικής ACTH συνηγορεί υπέρ ΣΥΕ (πίνακας 5). Επισημαίνεται ότι οι ασθενείς με ΣΠΩ πιθανόν παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα της 17-υδροξυπρογεστερόνης ορού, τόσο σε βασική κατάσταση, όσο και μετά διέγερση με ACTH, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Ωστόσο, η σημαντική αύξηση των επιπέδων της 17-υδροξυπρογεστερόνης ορού είναι ενδεικτική ΣΥΕ.

Εκσεσημασμένη αύξηση των ανδρογόνων σε

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.****ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΟΝΤΟΤΗΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑ**

• Τεστοστερόνη ορού > 200 ng/dl (φ.τ.:20-60ng/dl [0.7-2.1 nmol/l])	Ανδρογονοπαραγωγό νεόπλασμα
• DHEAS ορού > 700ng/dL (φ.τ.: 250-300ng/dl [0.7-0.8 μmol/l])	Ανδρογονοπαραγωγό νεόπλασμα (συνήθως επινεφριδιακό)
• 17-υδροξυπρογεστερόνη ορού >2ng/ml (φ.τ.: < 1,5ng/ml)	Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων όψιμης έναρξης Δοκιμασία Synachten

συνδυασμό με ταχέως επιδεινούμενη υπερτρίχωση και αρρενοποιητικά φαινόμενα δηλώνουν ανδρογονοεκκριτικό νεόπλασμα επινεφριδιακής ή ωθηκικής προέλευσης (πίνακας 5).

Τέλος, συνιστάται μέτρηση προλακτίνης και TSH ορού, προς αποκλεισμό υπερπρολακτιναιμίας και θυρεοειδικής νόσου, καταστάσεων που προκαλούν αραιομηνόρροια χωρίς υπερανδρογοναιμία. Επισημαίνεται ότι 5-30% γυναικών με ΣΠΩ εμφανίζουν ήπια, συνήθως παροδική υπερπρολακτιναιμία, με αύξηση των επιπέδων προλακτίνης ορού μέχρι 50% πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια.

**7. Κλινικές επιπτώσεις**

Στη διαγνωστική προσέγγιση, αλλά και στην μακροχρόνια παρακολούθηση του ΣΠΩ, επιβάλλεται ο έλεγχος των διαταραχών του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λόγω του αυξημένου κινδύνου εκδήλωσης ΔΑΓ ήδη από την εφηβική ηλικία. Για τη διάγνωση των πιθανών διαταραχών του μεταβολισμού των υδατανθράκων συνιστάται καμπύλη γλυκόζης σε όλες τις έφηβες με έναν από τους κάτωθι παράγοντες κινδύνου: αυξημένο ΣΒ ή κεντρική παχυσαρκία, υπερανδρογοναιμία, ΣΠΩ, οικογενειακό ιστορικό ΣΠΩ, υπερτρίχωση, ΣΔτ2, ιστορικό ΣΔ κύησης μητέρας.

Επίσης, επιβάλλεται τακτικός, πλήρης έλεγχος των λιπιδίων αίματος (ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, High Density Lipoprotein, Low Density Lipoprotein). Πέραν των μεταβολών των επιπέδων των λιπιδίων ορού, το ΣΠΩ συνδυάζεται και με ποιοτικές μεταβολές των λιπιδίων, που οδηγούν στην αύξηση των αθηρογόνων υποκλασμάτων των λιπιδίων.

**8. Θεραπευτική προσέγγιση ΣΠΩ**

Η θεραπευτική προσέγγιση του ΣΠΩ δεν πρέπει να εξαντλείται στην απλή συμπτωματική αντιμε-

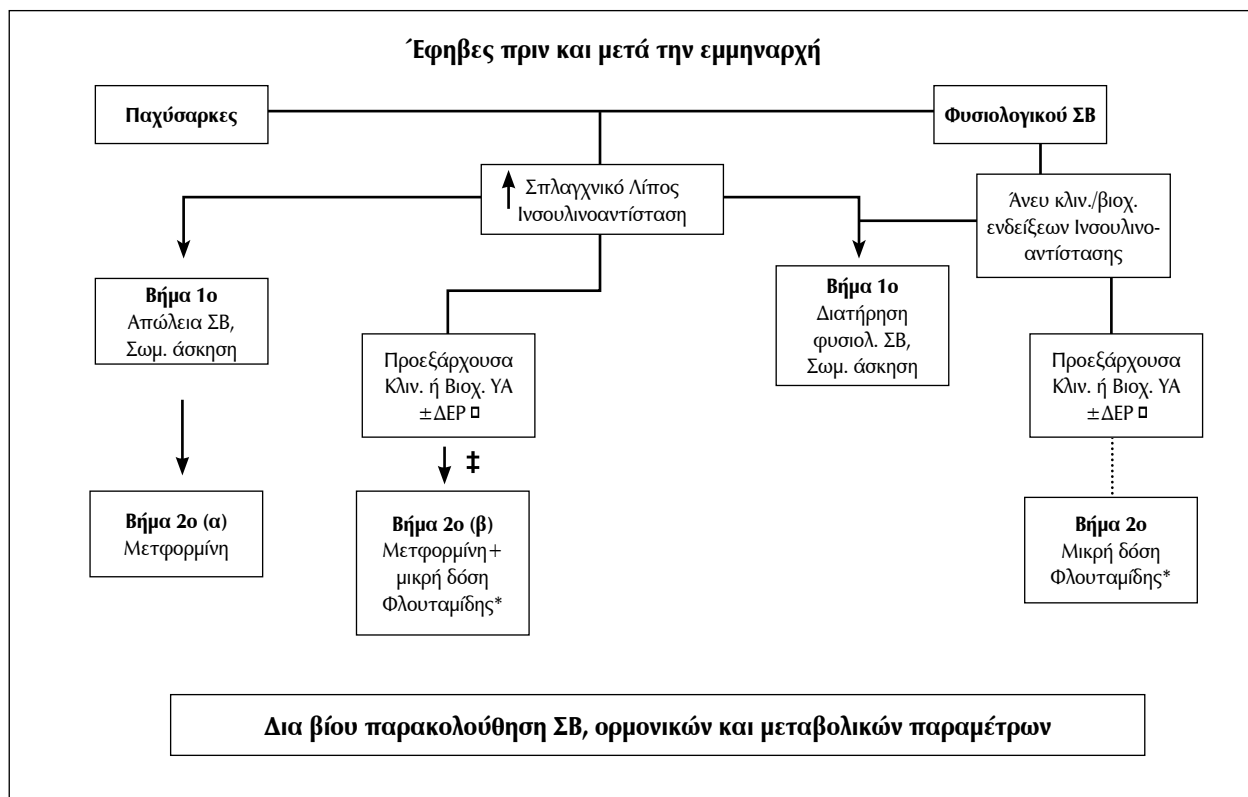
τώπιση, αλλά επιβάλλεται να επικεντρώνεται στην πρωτογενή πρόληψη της χρόνιας νόσου, μέσω της έγκαιρης διάγνωσης και της ελαχιστοποίησης των παραγόντων μεταβολικού και καρδιαγγειακού κινδύνου, ήδη από την εφηβική ηλικία.

Θεραπεία πρώτης γραμμής είναι η τροποποίηση των καθημερινών συνηθειών του ατόμου. Προς αυτή την κατεύθυνση επιβάλλεται η τήρηση του κατάλληλου διαιτολογίου από πλευράς θερμίδων και ποιότητας της διατροφής, καθώς επίσης και η τακτική σωματική άσκηση. Η απώλεια βάρους ή η διατήρηση του φυσιολογικού σωματικού βάρους είναι το σημαντικότερο μέτρο, όχι μόνο στη θεραπευτική προσέγγιση των εφήβων και ενήλικων γυναικών με ΣΠΩ, αλλά και στην πρόληψη του ΣΠΩ κατά την παιδική και προεφηβική ηλικία. Σημειώνεται ότι απώλεια βάρους της τάξης του 10% του αρχικού σωματικού βάρους βελτιώνει την εμμηνορρυσιακή λειτουργία και τη γονιμότητα, παράλληλα με τη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και την πρόληψη ή αναστροφή των μεταβολικών διαταραχών.

Η φαρμακευτική αγωγή αποτελεί το δεύτερο βήμα στη θεραπευτική προσέγγιση του ΣΠΩ, που συμπληρώνει αλλά δεν υποκαθιστά το ρόλο της τροποποίησης της δίαιτας και της απώλειας ΣΒ (αλγόριθμος 1). Η θεραπεία κατευθύνεται προς τις τρεις κύριες διαταραχές του ΣΠΩ: την ανωθυλακιορρηξία, την υπερανδρογοναιμία και την ινσουλινοαντίσταση. Αυτοί οι τρεις άξονες είναι και παθοφυσιολογικά συνδεδεμένοι μεταξύ τους.

Λόγω της συμμετοχής της ινσουλινοαντίστασης στους παθογενετικούς μηχανισμούς της υπερανδρογοναιμίας στο ΣΠΩ, η θεραπεία με ινσουλινοευσαιθητοποιητές, με κύριους εκπροσώπους τη μετφορμίνη και τις θειαζολιδινεδιόνες, φαίνεται ότι προσφέρει μια σφαιρική θεραπευτική προσέγγιση του ΣΠΩ.

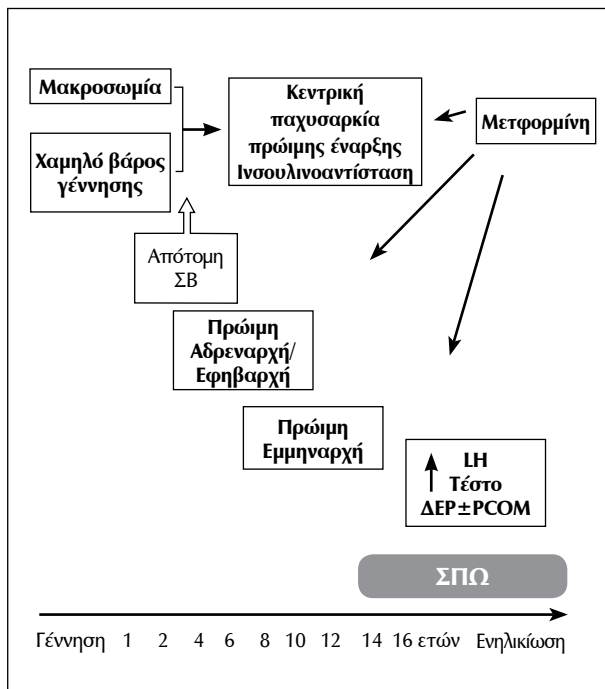
**ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ 1.**  
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΕΦΗΒΩΝ ΜΕ ΣΠΩ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΜΜΗΝΑΡΧΗ



\*Η Φλουταμίδα πρέπει να συνδυάζεται με αντισυλληπτική μέθοδο. Συνιστάται δόση 62,5-250mg Φλουταμίδης ημερησίως.  
 ‡ Συνιστάται επαγρύπνηση για την έγκαιρη έναρξη φαρμακευτικής αγωγής σε κορίτσια με ιστορικό πρώιμης αδρεναρχής/εφηβαρχής.  
 □ Στις έφηβες μετά την εμμηναρχή η παρουσία ή απουσία ΔΕΡ δεν τροποποιεί σημαντικά τη θεραπευτική προσέγγιση. Τα αντισυλληπτικά αποφεύγονται λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών στις μεταβολικές παραμέτρους. Αντισυλληπτική αγωγή πιθανώς ενδείκνυται σε υπερανδρογοναιμικές έφηβες φυσιολογικού ΔΜΣ με σοβαρές διαταραχές εμμήνου ρύσεως και δυσλειτουργικές μηνο/μητρορραγίες.  
 †: αύξηση, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, Κλιν. ή Βιοχ. ΥΑ: Κλινική ή Βιοχημική Υπερανδρογοναιμία, Φυσιολ.: Φυσιολογικό, ΣΒ: Σωματικό Βάρος, ΔΕΡ: Διαταραχές Εμμήνου Ρύσεως.

Για τη μετφορμίνη υπάρχει σημαντικός αριθμός κλινικών μελετών σχετικά με τις θεραπευτικές εφαρμογές της στο ΣΠΩ. Τα υπάρχοντα δεδομένα αναδεικνύουν τις δυνητικές, ευεργετικές δράσεις της στις ορμονικές παραμέτρους και στην ωοθυλακιορρηξία, σε συνδυασμό με τη βελτίωση των μεταβολικών και καρδιαγγειακών παραμέτρων. Στις έφηβες με ΣΠΩ έχει δείχθει ότι η αγωγή με μετφορμίνη ομαλοποιεί τον ΕΡ κύκλο και ελαττώνει τα επίπεδα των ανδρογόνων. Ειδικότερα, στην

ομάδα υψηλού κινδύνου των εφήβων με χαμηλό βάρος γέννησης και πρόωρη εμμηναρχή, η χορήγηση μετφορμίνης νωρίς μετά την εμμηναρχή μπορεί να αποτρέψει την εκδήλωση του ΣΠΩ (σχήμα 3). Τα αντιανδρογόνα και τα αντισυλληπτικά αποτελούν συμπτωματική θεραπεία των κλινικών συμπτωμάτων του συνδρόμου. Όσον αφορά στα αντισυλληπτικά, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος επιδείνωσης της λιπιδαιμικής εικόνας ή της αντίστασης στην ινσουλίνη,



**ΣΧΗΜΑ 3.** Η φυσική πορεία του ΣΠΩ από την ενδομήτριο μέχρι την ενήλικη ζωή. Ο πιθανός θεραπευτικός ρόλος της Μετφορμίνης.

*Τροποποίηση σχήματος από Diamanti-Kandarakis et al 2007 Hormones, in press<sup>31</sup>.*

ο οποίος είναι μικρότερος όταν χρησιμοποιούνται αντισυλληπτικά με μη ανδρογονική προγεστίνη. Επίσης, οι παχύσαρκες ασθενείς αναμένεται να παρουσιάσουν σημαντικότερη μεταβολική επιδείνωση υπό την αντισυλληπτική αγωγή συγκριτικά με τις λεπτόσωμες ασθενείς με ΣΠΩ.

Για τις μεταβολικές επιδράσεις των αντιανδρογόνων τα δεδομένα είναι περιορισμένα στον πληθυσμό των εφήβων με ΣΠΩ. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν θετικές δράσεις στην ινσουλινοαντίσταση και στο λιπιδαιμικό προφίλ σε έφηβες με λειτουργικό ωθητικό υπερανδρογονισμό και ιστορικό πρώιμης εφηβαρχής.

### Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, το ΣΠΩ τείνει να καθιερωθεί ως μια νοσολογική οντότητα που έχει την αφετηρία της νωρίς κατά την παιδική ηλικία. Ο ρόλος του παιδίατρο είναι σημαντικός στην πρόληψη του συνδρόμου και στην έγκαιρη αναγνώριση των προδιαθεσικών παραγόντων ή των πρόδρομων κλινικών εκδηλώσεων του ΣΠΩ. Ο παιδίατρος

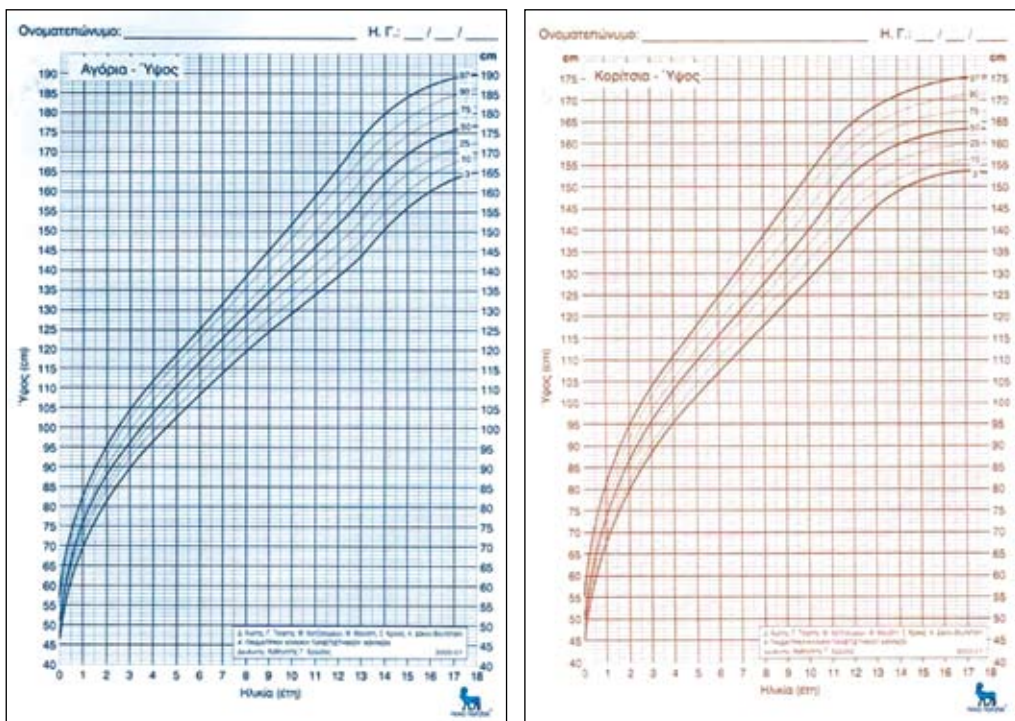
μπορεί να προσεγγίσει «μετά γνώσεως» το ΣΠΩ νωρίτερα από τον ενδοκρινολόγο ή το γυναικολόγο, που κατά κανόνα καλούνται να αντιμετωπίσουν το σύνδρομο όταν έχει ήδη λάβει εμφανείς κλινικές διαστάσεις. Η ενδεδειγμένη προσέγγιση έγκειται στην τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών και της σωματικής άσκησης. Ο ρόλος της μετφορμίνης στην πρόληψη του ΣΠΩ σε ομάδες υψηλού κινδύνου τελεί υπό διερεύνηση.

### ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΚΑΜΠΥΛΩΝ ΑΥΞΗΣΗΣ ΜΕΤΑ ΤΑ 3 ΕΤΗ

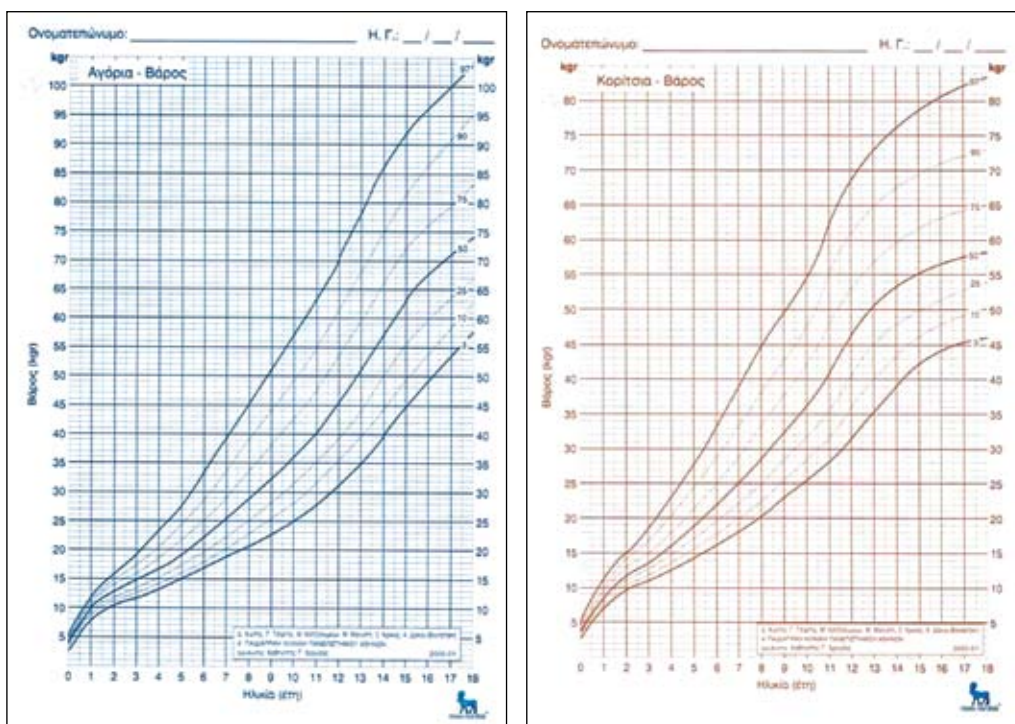
**Μ.-Α. Μαγιάκου:** Μετά τα 2-3 χρόνια της ζωής η τακτική παιδιατρική παρακολούθηση των παιδιών αραιώνει σημαντικά, δεδομένου ότι έχουν τελειώσει οι απαραίτητοι εμβολιασμοί της πρώτης παιδικής ηλικίας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μετά την ηλικία αυτή, τα βιβλιάρια υγείας των παιδιών να μη συμπληρώνονται όσον αφορά στο βάρος και στο ύψος τους, που αποτελούν παραμέτρους που είναι απαραίτητο να παρακολουθούνται σχολαστικά, ώστε να μη διαφύγει κάποια διαταραχή της ανάπτυξης.

Η μέτρηση του ύψους και του βάρους των παιδιών και η καταγραφή τους κατ' έτος μετά την ηλικία των 3 ετών επιτρέπουν στον παιδίατρο να διαπιστώσει αν το παιδί αναπτύσσεται φυσιολογικά για την ηλικία του και να καθησυχάσει τους γονείς, που συχνά έχουν ερωτηματικά για την ανάπτυξη του παιδιού τους. Αν διαπιστωθεί ύψος χαμηλότερο από τα φυσιολογικά επίπεδα και πτώση του ετήσιου ρυθμού αύξησης (EPA) (δηλαδή των εκατοστών ύψους, που πρέπει να κερδίζει κάθε παιδί το χρόνο ανάλογα με την ηλικία του), ή αντίθετα υπέρμετρα αύξηση του ύψους ή του βάρους ή διαταραχή της ενήβωσης, το παιδί θα πρέπει να παραπεμφθεί στον παιδοενδοκρινολόγο για διερεύνηση και αντιμετώπιση. Η σωστή παρακολούθηση του ύψους και του βάρους από τον παιδίατρο και η παραπομπή στον ειδικό μόνο των παιδιών που έχουν πραγματικά ανάγκη, οδηγεί σε αποφυγή μεγάλης και άσκοπης ταλαιπωρίας γονιών και παιδιών στις περιπτώσεις που δεν υπάρχουν προβλήματα και κυρίως σε έγκαιρη αντιμετώπιση προβλημάτων της αύξησης όταν αυτά εντοπισθούν στην αρχή τους.

Οι πρόσφατες καμπύλες ύψους, βάρους και δείκτη σωματικής μάζας (BMI) του ελληνικού πληθυσμού, που κυκλοφόρησαν από τη Μονάδα Ενδοκρινολογίας της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών προ πενταετίας, είναι



ΕΙΚΟΝΑ 1.

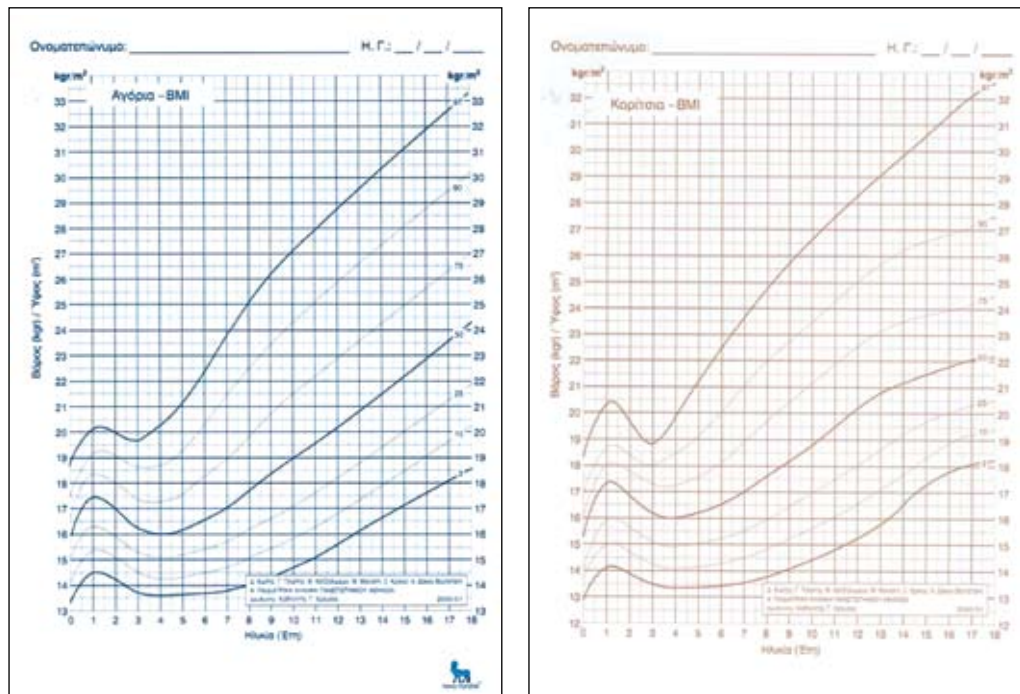


ΕΙΚΟΝΑ 2.

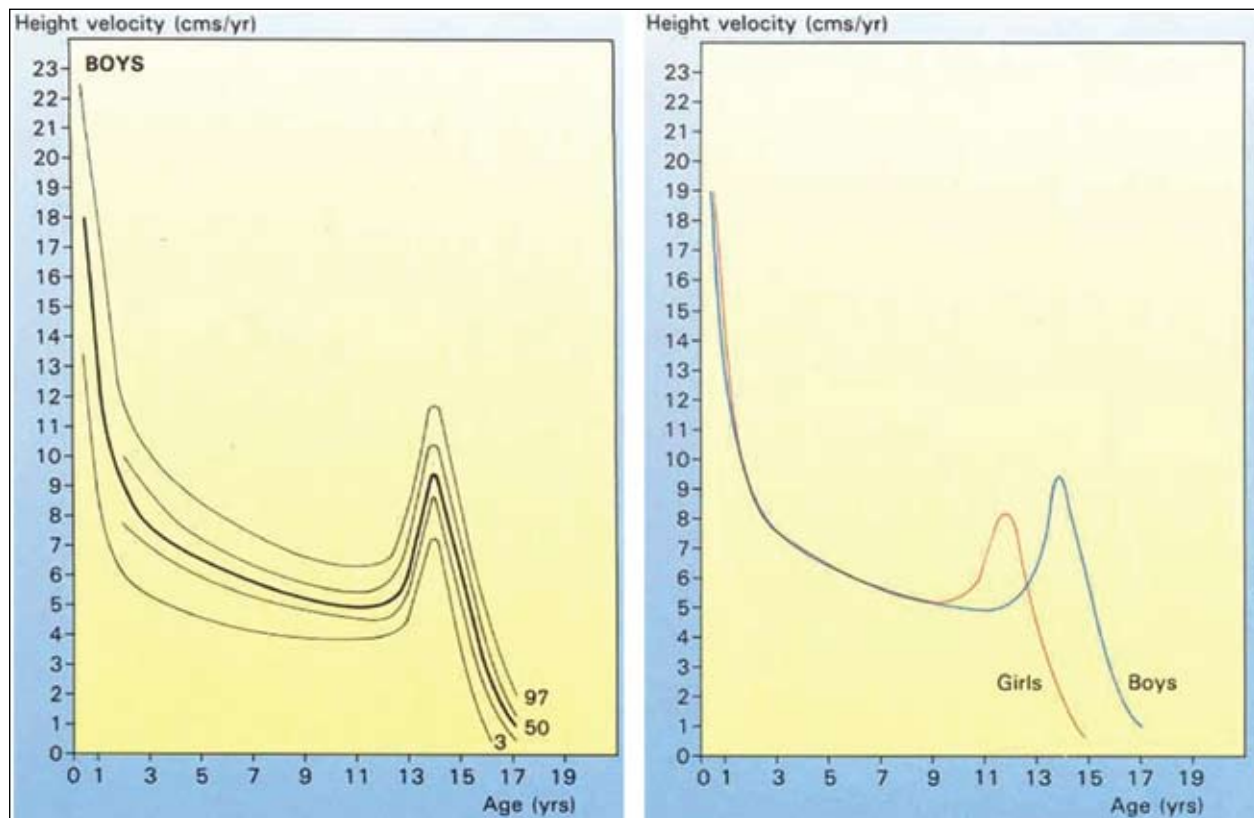
πλέον ενσωματωμένες στα καινούρια βιβλιάρια υγείας των Ελληνόπουλων (ενώ παλαιότερα τα βιβλιάρια υγείας είχαν μόνο καμπύλες αύξησης μέχρι την ηλικία των 3 ετών) (εικόνες 1-3). Είναι, επομένως, πλέον εύκολη η παρακολούθηση της καμπύλης αύξησης ενός παιδιού και η ενσωμάτωση

των καμπυλών αυτών στα νέα βιβλιάρια υγείας αποτελεί πραγματικά ένα πολύ μεγάλο επίτευγμα της Κλινικής μας.

Γιατί μιλάμε για την καμπύλη αύξησης μετά τα 3 έτη; Παρατηρούνται 4 διακριτές περιόδους ανάπτυξης μετά τη γέννηση. Η πρώτη είναι μέχρι την ηλικία



ΕΙΚΟΝΑ 3.

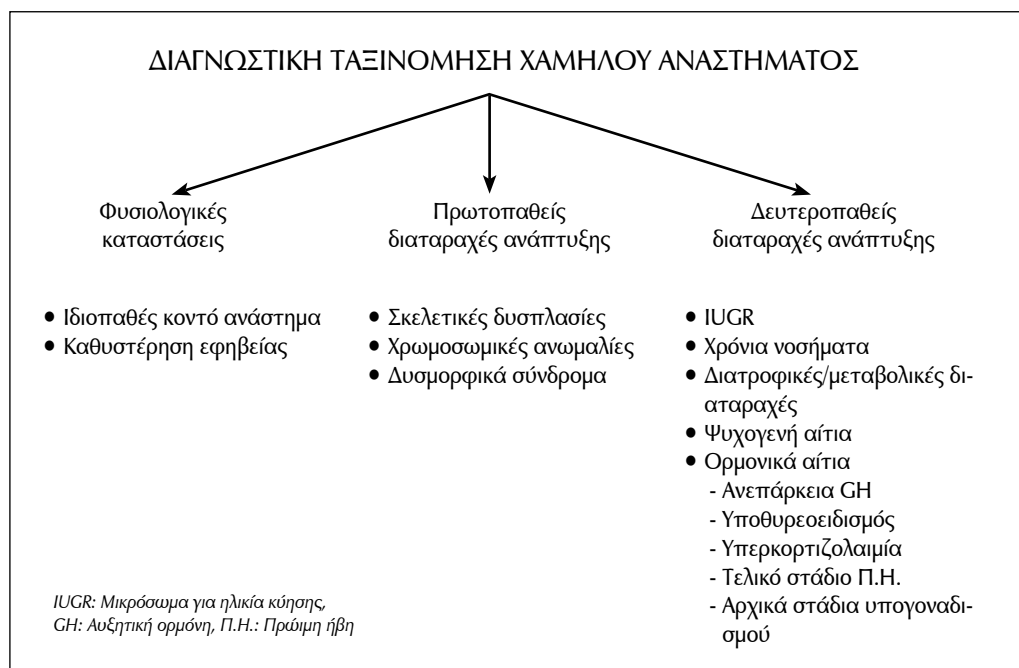


ΕΙΚΟΝΑ 4.

των 2 ετών περίπου, όπου ο τρόπος ανάπτυξης ενός παιδιού οφείλεται κυρίως σε διατροφικούς παράγοντες και που πολύ συχνά η καμπύλη αύ-

ξησης δεν είναι ίδια με αυτή που θα ακολουθήσει το παιδί στα επόμενα χρόνια της ζωής του. Μετά την ηλικία των 2 ετών οι παράγοντες που επηρε-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.



άζουν την αύξηση ενός παιδιού είναι ορμονικοί. Κατά την παιδική/προεφηβική περίοδο το παιδί ψηλώνει με έναν ετήσιο ρυθμό αύξησης 4-8 εκ./έτος, συνήθως περίπου 6εκ./έτος. Η εφηβική περίοδος χαρακτηρίζεται από την εφηβική επιτάχυνση της ανάπτυξης, που οφείλεται στα στεροειδή του φύλου (οιστρογόνα και ανδρογόνα). Αυτή παρατηρείται στα αγόρια στην ηλικία περίπου των 13 ετών και φθάνει και τα 12εκ./έτος, ενώ στα κορίτσια συνήθως νωρίτερα, γύρω στην ηλικία των 11-12 ετών και φθάνει περίπου τα 9εκ./έτος (εικόνα 4). Όλη η περίοδος της εφηβείας χαρακτηρίζεται, όμως, από αυξημένο ετήσιο ρυθμό αύξησης, ενώ μετά την ολοκλήρωση της εφηβείας, ο ρυθμός αύξησης επιβραδύνεται σημαντικά και σταματά όταν γίνει η σύγκλιση των επιφύσεων των μακρών οστών.

Το κάθε παιδί έχει ένα γενετικώς καθοριζόμενο ανάστημα (ύψος-στόχο ή target height), που υπολογίζεται από τον τύπο [ύψος μητέρας (cm) + ύψος πατέρα (cm) / 2 ] + 6.5cm για τα αγόρια / -6.5cm για τα κορίτσια. Οι δύο σταθερές αποκλίσεις του ύψους-στόχου είναι περίπου 10cm και περίπου 95% των παιδιών φθάνουν τελικό ανάστημα μέσα σε αυτά τα όρια.

Ως καθυστέρηση ανάπτυξης ορίζεται είτε ύψος < 3<sup>η</sup> ΕΘ για την ηλικία, είτε πτώση του ΕΡΑ κάτω από την 25<sup>η</sup> ΕΘ, είτε ύψος < 10<sup>η</sup> ΕΘ και χαμηλότερα από το ύψος-στόχο.

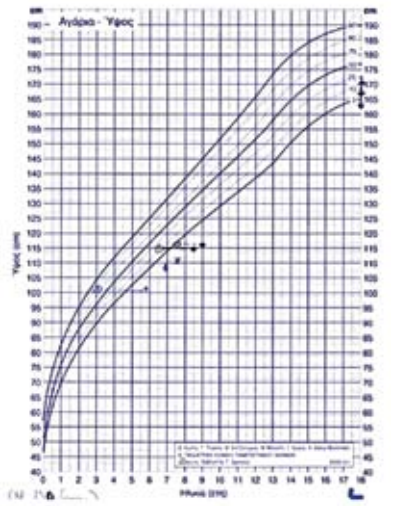
Τα αίτια του χαμηλού αναστήματος φαίνονται στον πίνακα 1. Το χαμηλό ανάστημα: α) μπορεί να οφείλεται σε φυσιολογικές καταστάσεις, όπως το ιδιοπαθές κοντό ανάστημα (οικογενές ή μη), ή η καθυστέρηση εφηβείας και αναπτύξεως, β) να είναι μία πρωτοπαθής διαταραχή της ανάπτυξης, που να οφείλεται σε σκελετική δυσπλασία, χρωμοσωμική ανωμαλία ή κάποιο δυσμορφικό σύνδρομο, ή γ) να είναι κάποια δευτεροπαθής διαταραχή της ανάπτυξης, οφειλόμενη είτε σε ορμονικά αίτια, είτε σε ψυχογενή αίτια, σε διατροφικές διαταραχές, είτε σε χρόνια νοσήματα. Περίπου 10% των παιδιών που γεννώνται μικρόσωμα για την ηλικία κύησης δεν καταφέρνουν να μπουν μέσα στις φυσιολογικές καμπύλες ανάπτυξης μέχρι την ηλικία των 3 ετών.

Ένα παιδί με χαμηλό ανάστημα το προσεγγίζουμε διαγνωστικά με λεπτομερές ιστορικό, με λεπτομερή κλινική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο, όπου και όποτε χρειάζεται. Από το ιστορικό (πίνακας 2) θα αναζητήσουμε στοιχεία της κύησης, σωματομετρικά στοιχεία κατά τη γέννηση, από το ατομικό αναμνηστικό θα επικεντρώσουμε κυρίως στην ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων, στη λήψη φαρμάκων, στην ψυχοκοινωνική εξέλιξη, αλλά και στο κοινωνικό ιστορικό και στην απόδοση του παιδιού στο σχολείο, θα σημειώσουμε τις προηγούμενες μετρήσεις ύψους και βάρους και θα πάρουμε οικο-



### Τεχνικές προσέγγισης του ύψους

- Ακριβής μέτρηση ύψους και βάρους
- «Κατασκευή» διαγράμματος αύξησης του παιδιού (ύψους και βάρους)
- «Τοποθέτηση» του ύψους-στόχου στα δεξιά της καμπύλης ύψους
- Υπολογισμός ετήσιου ρυθμού αύξησης (cm/έτος)



ΕΙΚΟΝΑ 5.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΟΣΤΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

- **Σημαντικά καθυστερημένη**  
Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης  
Υποθυρεοειδισμός  
Καθυστέρηση εφηβείας  
Υπογοναδισμός
- **Καθυστερημένη**  
Ψυχοκινητική στέρηση  
Ενδομήτρια καθυστέρηση αύξησης  
Χρόνια νοσήματα
- **Συμβατή με τη χρονολογική**  
Οικογενές κοντό ανάστημα  
Γενετικά και δυσμορφικά σύνδρομα  
Σκελετικές δυσπλασίες
- **Προχωρημένη (υπερέκκριση ανδρογόνων)**  
Πρώιμη ήβη  
Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων

γενεακό ιστορικό ύψους και εφηβείας, δεδομένου ότι πολλές περιπτώσεις χαμηλού αναστήματος έχουν οικογενή χαρακτήρα.

Η τεχνική προσέγγισης ενός παιδιού με χαμηλό ανάστημα φαίνεται στην εικόνα 5. Κάνουμε προσεκτική μέτρηση του ύψους και του βάρους και κατασκευάζουμε το διάγραμμα ανάπτυξης του

### ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Ιστορικό κύησης
- Βάρος-ύψος-περίμετρος κεφαλής κατά τη γέννηση
- Ατομικό ιστορικό του παιδιού
  - Χρόνια νοσήματα
  - Λήψη φαρμάκων
  - Ψυχοκινητική εξέλιξη
  - Κοινωνικό ιστορικό
  - Απόδοση στο σχολείο
- Προηγούμενες μετρήσεις ύψους και βάρους
- Οικογενειακό ιστορικό ύψους και εφηβείας
- Ύψη γονέων και αδελφών

παιδιού, προσθέτοντας όλες τις προηγούμενες μετρήσεις που βρίσκουμε στο βιβλιάριο υγείας του. Στα δεξιά της καμπύλης του ύψους τοποθετούμε το ύψος-στόχο, ώστε να ξέρουμε αν το παιδί ακολουθεί το γενετικό του προσδόκιμο. Υπολογίζουμε επίσης αν το παιδί κερδίζει τα εκατοστά που πρέπει κατ' έτος. Η κλινική μας εξέταση πρέπει να είναι πλήρης, ώστε να μη μας διαφύγουν δυσμορφικά χαρακτηριστικά, που πιθανόν να παραπέμπουν σε κάποιο σύνδρομο και πολύ σωστή θα πρέπει να είναι η σταδιοποίηση της ήβης κατά τα στάδια του Tanner, με την οποία θα πρέπει να είναι εξοικειωμένος ο κάθε παιδίατρος.

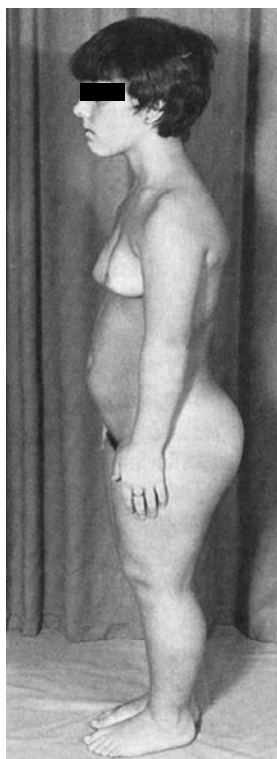
Το πιο σημαντικό εργαλείο που έχουμε στα χέρια μας όταν μας απασχολεί η ανάπτυξη ενός παιδιού είναι ο προσδιορισμός της οστικής του ηλικίας. Μια τόσο απλή εξέταση, από την οποία βγάζουμε πολύ χρήσιμα συμπεράσματα. Όπως όλοι ξέρετε, για να τη διαβάσουμε χρησιμοποιούμε τον άτλαντα των Greulich και Pyle. Στον πίνακα 3 φαίνεται το πώς είναι η οστική ηλικία στις διάφορες περιπτώσεις που σχετίζονται με χαμηλό ανάστημα.

Ο παιδίατρος, τηρώντας σχολαστικά το διάγραμμα αύξησης ενός παιδιού και με την προαναφερθείσα τεχνική προσέγγισης του χαμηλού αναστήματος, είναι σε θέση να κατευθυνθεί σωστά διαγνωστικά και να παραπέμψει στον ειδικό μόνο τα παιδιά που πραγματικά έχουν ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης και αντιμετώπισης.

Στις πρωτοπαθείς διαταραχές ανάπτυξης η κλινική εξέταση μας δίνει και τη διάγνωση, προϋποθέτει,

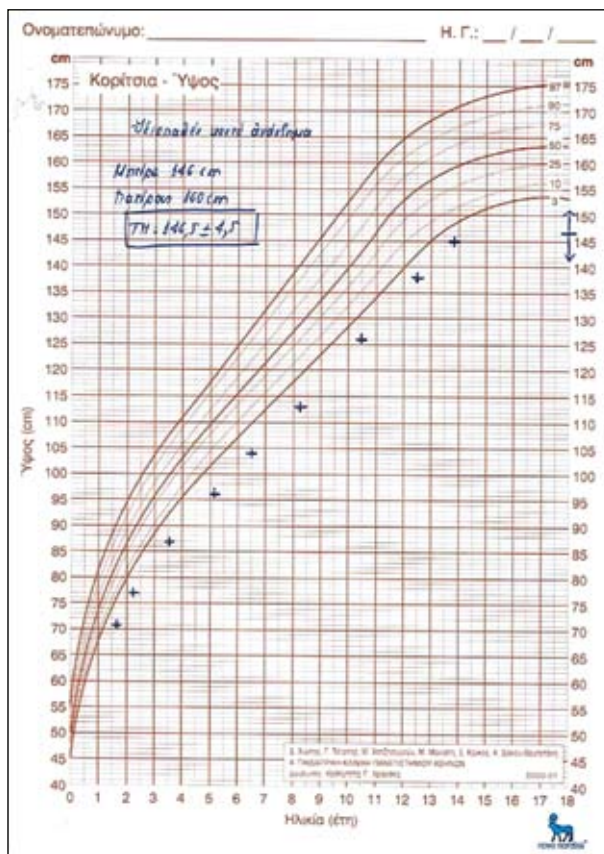


**ΕΙΚΟΝΑ 6.**



**ΕΙΚΟΝΑ 7.**

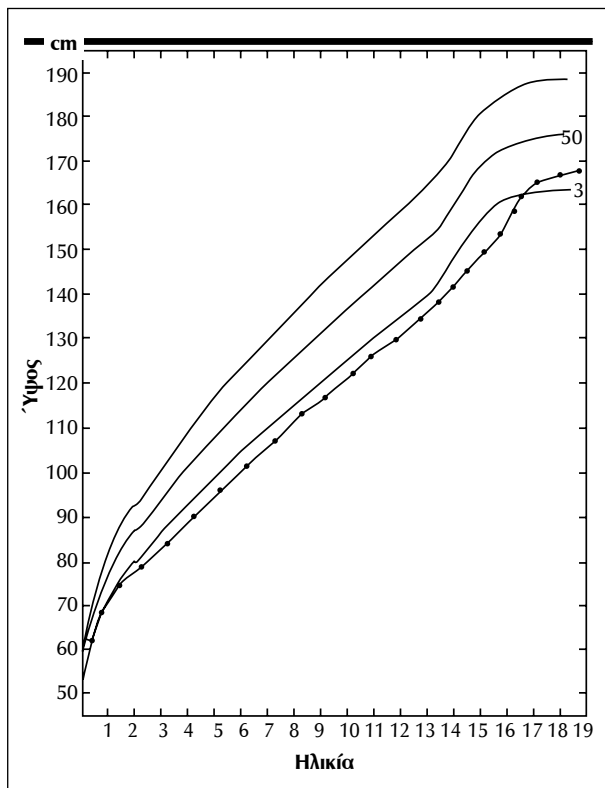
όμως, την κλινική εμπειρία του παιδίατρου, ώστε να μη ξεφύγουν ήπια δυσμορφικά χαρακτηριστικά



**ΕΙΚΟΝΑ 8.**

που οδηγούν στη διάγνωση κάποιου συνδρόμου. Στην εικόνα 6 βλέπετε ένα κοριτσάκι με σύνδρομο Turner, με ήπια δυσμορφικά χαρακτηριστικά, που θα μπορούσαν να διαφύγουν. Ιδιαίτερα κορίτσια με σύνδρομο Turner οφειλόμενο σε μωσαϊκό, μπορεί να φαίνονται εντελώς φυσιολογικά, γι' αυτό καρυότυπος θα πρέπει να γίνεται πάντοτε σε κορίτσια με χαμηλό ανάστημα. Οι σκελετικές δυσπλασίες χαρακτηρίζονται από ασυμμετρίες στη σωματική διάπλαση και είναι πολύ εύκολο να διαγνωσθούν (εικόνα 7).

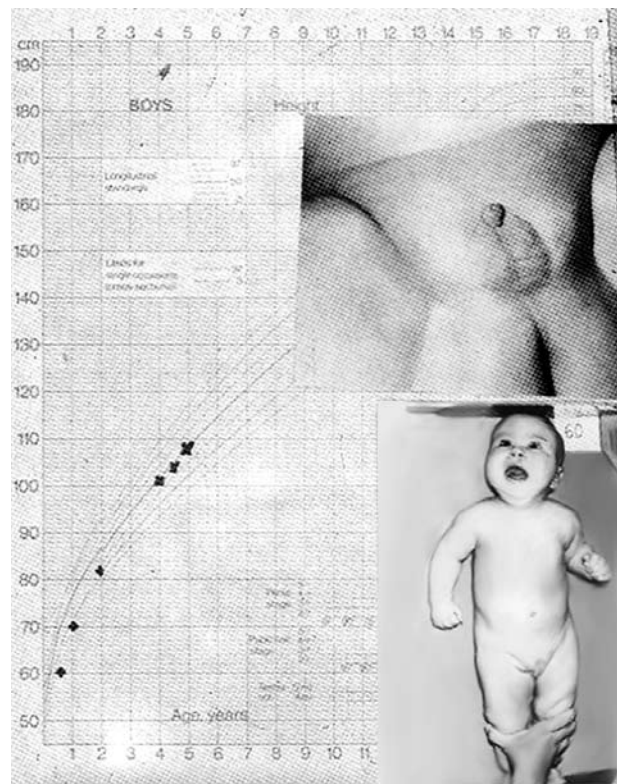
Στην εικόνα 8 φαίνεται η καμπύλη αύξησης ενός παιδιού με γενετικώς καθορισμένο κοντό ανάστημα. Βλέπετε τα χαμηλά ύψη των γονέων και το χαμηλό ύψος-στόχο στα δεξιά της καμπύλης. Ο EPA, δηλαδή τα εκατοστά ύψους που κερδίζει αυτό το παιδί κάθε χρόνο είναι φυσιολογικά για την ηλικία του, αλλιώς θα είχαμε πτώση του ρυθμού αύξησης. Αυτό το παιδί αναπτύσσεται παράλληλα και κάτω από την 3<sup>η</sup> ΕΘ. Η οστική του ηλικία είναι



ΕΙΚΟΝΑ 9.

συμβατή με τη χρονολογική και έχει μπει κανονικά στην εφηβεία. Εφόσον το ύψος του παιδιού αυτού είναι < 3<sup>η</sup> ΕΘ, οπωσδήποτε θα γίνει εργαστηριακός έλεγχος προς αποκλεισμό ορμονικών ανεπαρειών, αλλά τα δεδομένα αυτής της καμπύλης μας κάνουν σχεδόν σίγουρους ότι τα ορμονικά αποτελέσματα θα είναι φυσιολογικά.

Μια άλλη πολύ συνηθής φυσιολογική κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από χαμηλό ανάστημα, είναι η ιδιοπαθής καθυστέρηση ύψους και εφηβείας. Είναι μια κατάσταση διαφορετική από την προηγούμενη. Ως καθυστέρηση εφηβείας ορίζεται η απουσία σημείων ήβης στο αγόρι σε ηλικία 14 ετών και στο κορίτσι σε ηλικία 13 ετών. Η κατάσταση αυτή είναι συχνά οικογενής, δηλαδή από το ιστορικό προκύπτει ότι και άλλα μέλη της οικογένειας άργησαν να μπουκ στην εφηβεία. Το ύψος είναι < 3<sup>η</sup> ΕΘ, ο ΕΡΑ είναι χαμηλός, υπάρχει καθυστέρηση της οστικής ηλικίας, αλλά το τελικό ανάστημα είναι φυσιολογικό. Η χαρακτηριστική καμπύλη ανάπτυξης φαίνεται στην εικόνα 9. Το παιδί αναπτύσσεται μέσα στα φυσιολογικά όρια μέχρι την ηλικία των 2 περίπου ετών και μετά παράλληλα και κάτω από την 3<sup>η</sup> ΕΘ, μέχρι την ηλικία όπου καθυστερημένα

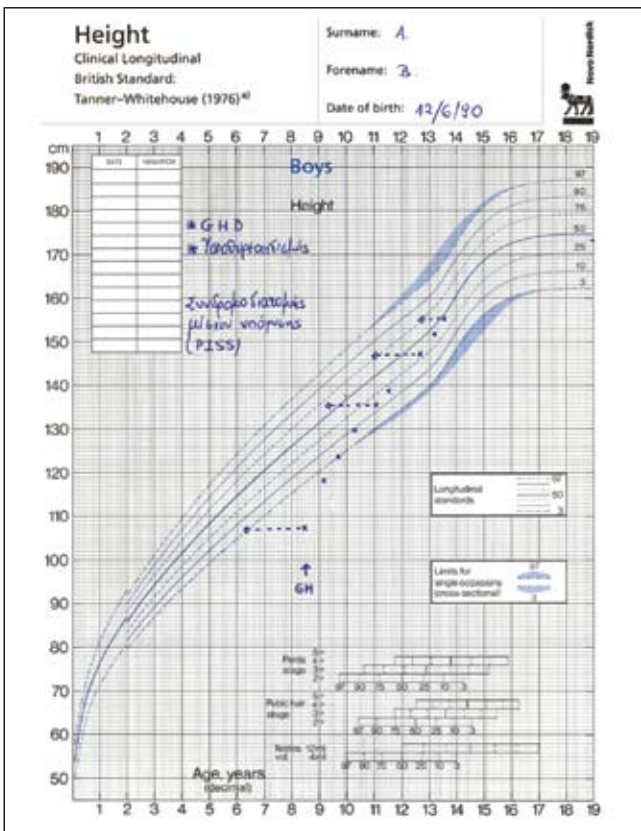


ΕΙΚΟΝΑ 10.

μπαίνει στην εφηβεία, οπότε ο ρυθμός αύξησης επιταχύνεται. Επειδή το παιδί αυτό συνεχίζει να ψηλώνει για μεγάλο χρονικό διάστημα, το τελικό ύψος είναι φυσιολογικό.

Προχωρούμε με τις οφειλόμενες σε ορμονικά αίτια δευτεροπαθείς διαταραχές της ανάπτυξης. Υπάρχουν συγκεκριμένα στοιχεία από το ιστορικό και την κλινική εικόνα που μας οδηγούν να υποπτευθούμε ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης σε ένα παιδί με χαμηλό ανάστημα. Σε ένα νεογνό η υπογλυκαιμία, ο παρατεινόμενος ίκτερος και το μικρό πέος είναι στοιχεία που παραπέμπουν σε υποφυσιακή ανεπάρκεια. Επίσης, παιδί που έχει ακτινοβοληθεί στο κρανίο, ή με όγκο ΚΝΣ ή προηγηθείσα κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή λοίμωξη ΚΝΣ είναι πάρα πολύ πιθανό να έχει δευτεροπαθή υποφυσιακή ανεπάρκεια. Ακόμη, παιδιά με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες (ανωμαλίες της μέσης γραμμής) είναι πολύ πιθανό να έχουν βλάβες στην περιοχή της υποφύσεως, με επακόλουθη ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης.

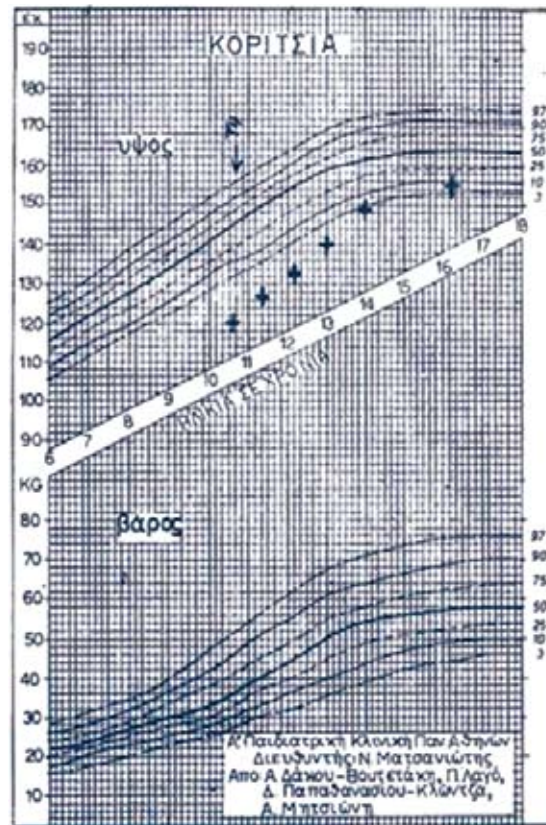
Στην εικόνα 10 φαίνεται βρέφος με διαταραχή της ανάπτυξης, που κατά τη νεογνική περίοδο παρουσίασε υπογλυκαιμικούς σπασμούς και διαπι-



**ΕΙΚΟΝΑ 11.**

στάθηκε ότι είχε πολύ μικρό πέος. Ο έλεγχος έδειξε υποφυσιακή ανεπάρκεια και η χορήγηση αυξητικής ορμόνης αποκατέστησε το ρυθμό ανάπτυξης. Σε ηλικία 6 ετών το ανάστημά του αντιστοιχεί στην 50<sup>η</sup> ΕΘ. Στην εικόνα 11 φαίνεται η καμπύλη αύξησης από ένα αγοράκι που προσήλθε για έλεγχο στην ηλικία των 8,5 ετών, με πολύ χαμηλό ανάστημα και χωρίς να υπάρχουν προηγούμενες μετρήσεις στο βιβλιάριό του. Η οστική του ηλικία ήταν καθυστερημένη κατά 2 χρόνια. Ο εργαστηριακός έλεγχος αποκάλυψε ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, καθώς και κεντρικού τύπου υποθυρεοειδισμό (χαμηλή T3 και T4, χαμηλή TSH). Η μαγνητική τομογραφία υποθαλάμου-υπόφυσης έδειξε διακοπή του μίσχου της υπόφυσης. Το παιδί τέθηκε σε θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη και αυξητική ορμόνη και τα αποτελέσματα στο ύψος του ήταν θεαματικά.

Στην εικόνα 12 φαίνεται η καμπύλη αύξησης ενός κοριτσιού που προσήλθε στα Ε.Ι. για έλεγχο χαμηλού αναστήματος σε ηλικία περίπου 11 ετών. Το κοριτσάκι αυτό έπασχε από πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό, τέθηκε σε θεραπεία με θυροξίνη και τα αποτελέσματα στην ανάπτυξή του ήταν θεα-



**ΕΙΚΟΝΑ 12.**

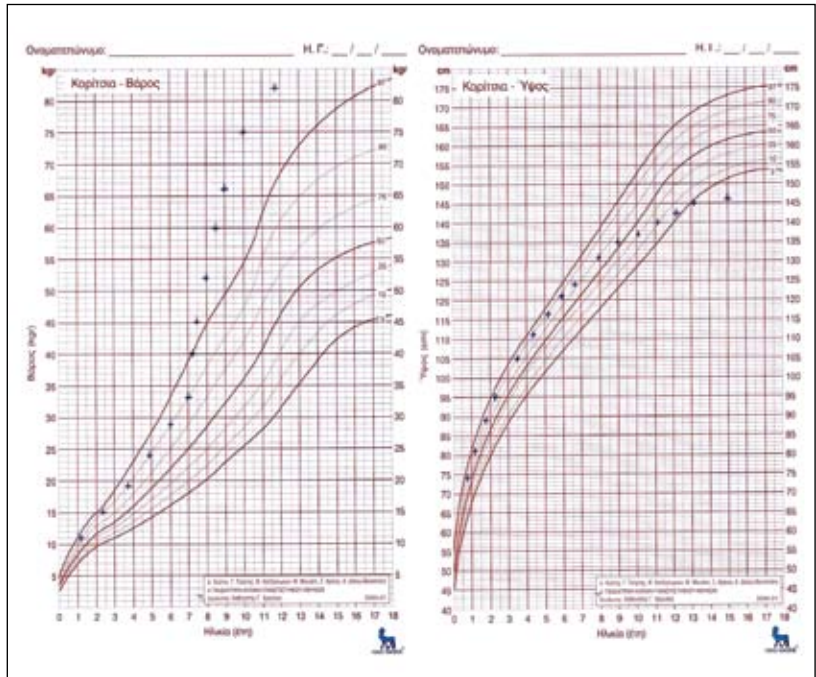
ματικά. Εάν, όμως, αυτό το παιδί είχε συστηματική παιδιατρική παρακολούθηση, η διαπίστωση της ανεπαρκούς αύξησης, η διάγνωση του υποθυρεοειδισμού και η θεραπεία υποκατάστασης θα είχαν δοθεί πολύ νωρίτερα με ευεργετικά αποτελέσματα για το παιδί.

Στην εικόνα 13 φαίνονται δύο μονοωογενείς δίδυμες αδελφές, ηλικίας περίπου 15 ετών, που η μία έχει αναπτύξει πλήρη κλινική εικόνα συνδρόμου Cushing και βλέπετε τη σημαντική της παχυσαρκία και την απώλεια ύψους σε σχέση με την υγιή αδελφή. Το σύνδρομο Cushing στην παιδική και εφηβική ηλικία χαρακτηρίζεται από πτώση στην καμπύλη ύψους και μεγάλη πρόσληψη βάρους. Αν ο παιδίατρος των κοριτσιών αυτών είχε δώσει σημασία στα χαρακτηριστικά ευρήματα των καμπυλών ανάπτυξης που είχαν ξεφύγει ήδη από την ηλικία των 10 περίπου ετών (εικόνα 14), η ασθενής αυτή δεν θα καθυστερούσε να διαγνωσθεί επί 6 χρόνια, με ολέθρια αποτελέσματα συνεπεία της υπερκορτιζολαιμίας.

Στην εικόνα 15 φαίνεται η καμπύλη αύξησης μιας ασθενούς, που προσήλθε στα Ε.Ι. για διερεύνηση



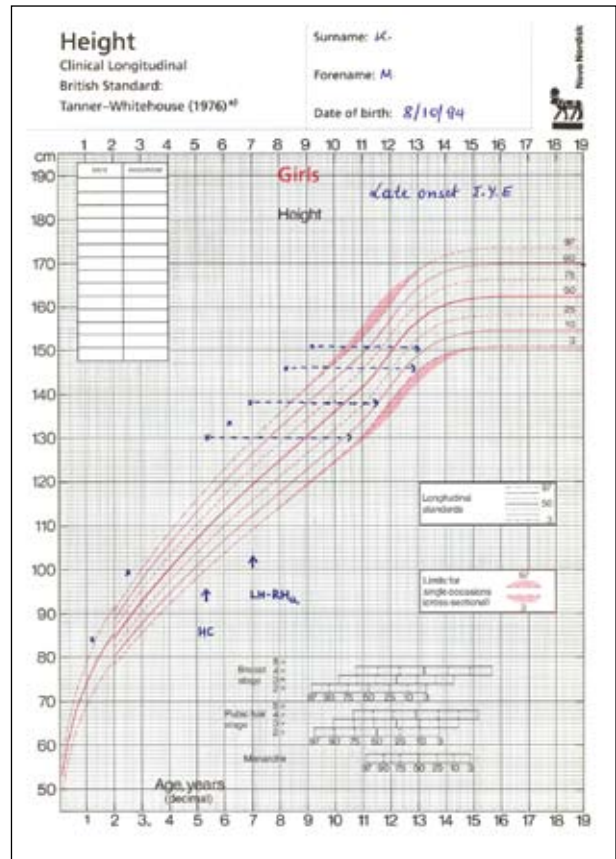
**ΕΙΚΟΝΑ 13.**



**ΕΙΚΟΝΑ 14.**

πρώιμης τρίχωσης εφηβικού σε ηλικία περίπου 6 ετών. Το ύψος της ασθενούς αυτής ήταν στην 97<sup>η</sup> ΕΘ κατά τα δύο πρώτα χρόνια της ζωής και στη συνέχεια δεν υπήρχαν μετρήσεις. Το ανάστημά της στην ηλικία των 6 ετών ήταν πάρα πολύ ψηλό και η οστική της ηλικία συμβατή με ηλικία 10,5 ετών. Εργαστηριακά διαπιστώθηκε ότι επρόκειτο για συγγενή υπερπλασία επινεφριδίων και η ασθενής αυτή τέθηκε σε θεραπεία με υδροκορτιζόνη με πολύ καλά αποτελέσματα. Σε ηλικία 7 ετών, λόγω πρώιμης έναρξης εφηβείας, τέθηκε επίσης σε αναστολή της εφηβείας και το τελικό της ανάστημα υπήρξε πολύ ικανοποιητικό, ενώ αν έμενε χωρίς θεραπεία θα οδηγείτο σε πρώιμη σύγκλιση των επιφύσεων και κοντό τελικό ανάστημα.

Τελειώνοντας, τονίζω για ακόμη μια φορά πόσο σημαντική είναι η παρακολούθηση των σωματομετρικών στοιχείων των παιδιών και η συστηματική καταγραφή τους, που πρέπει να γίνονται απαραίτητα σε όλα τα παιδιά. Παιδοενδοκρινολογική διερεύνηση θα χρειασθούν τα παιδιά που εμφανίζουν καθυστέρηση της ανάπτυξης, όπως ορίσθηκε παραπάνω, ή αντίθετα υπέρμετρη αύξηση του ύψους ή του βάρους ή διαταραχή της ενήβωσης.



**ΕΙΚΟΝΑ 15.**

## ΕΝΑ ΠΑΙΔΙ ΜΕΓΑΛΩΝΕΙ...ΣΕ ΣΥΓΧΡΟΝΟ «ΑΡΡΩΣΤΟ» ΣΠΙΤΙ

**Κ. Καραμολέγκου:** Η Υγεία επηρεάζεται από πλείστους παράγοντες, με κύριους την κληρονομικότητα και το περιβάλλον, κοινωνικό, ψυχολογικό, οικονομικό και βέβαια το φυσικό περιβάλλον. Τα πολλά και σοβαρά προβλήματα του περιβάλλοντος «του σπιτιού μας» αφορούν όλους μας, παιδιάτρους-γονείς-παιδιά.

Τα παιδιά με τα ιδιαίτερα βιολογικά χαρακτηριστικά τους, την ταχεία ανάπτυξη, τον ανώριμο μεταβολισμό, τη μεγαλύτερη αναλογικά, αλλά και χρονικά έκθεση στους περιβαλλοντικούς παράγοντες, είναι πλέον ευάλωτα στους τοξικούς παράγοντες του περιβάλλοντος, όπως τα χιλιάδες χημικά προϊόντα της βιομηχανίας των τελευταίων 50 χρόνων. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας έχει προσμετρήσει τη συμμετοχή των τροποποιούμενων περιβαλλοντικών παραγόντων στην έκφραση νόσου για τις ηλικίες 0-4 χρ. στο 36% και για τις ηλικίες 0-14 χρ. στο 34%. Όσον αφορά δε στη θνησιμότητα η συμμετοχή τους σε αυτή είναι 37% για τις ηλικίες 0-4 χρ. και για τις ηλικίες 0-14 χρ. στο 36%.

Τα παιδιά είναι ευάλωτα, το περιβάλλον ρυπογόνο, άρα η επίπτωση στην υγεία δεδομένη. Εκτίθενται όλα τα παιδιά στον περιβαλλοντικό κίνδυνο με τον ίδιο τρόπο;

Η διαδικασία της έκθεσης στους ρυπαντές είναι δυναμική και παράγοντες όπως η ατομική βιωματική συμπεριφορά της οικογένειας (κουλτούρα), οικονομικοί παράγοντες, η δυνατότητα πρόσβασης σε υπηρεσίες για τον πολίτη, αλλά κύρια η ΓΝΩΣΗ καθορίζουν την ένταση και το βαθμό της έκθεσης. Η γνώση εξισορροπεί τις δυνάμεις του παρελθόντος (κουλτούρα) με την τάση του μέλλοντος, σε μία ισορροπία φιλική για τον άνθρωπο και το περιβάλλον του. Αυτή τη γνώση θα προσεγγίσουμε φωτίζοντας το σκοτάδι των «ρύπων» του περιβάλλοντος, κυρίως του σπιτιού.

Από τη γέννηση μέχρι την ενήβωση το άτομο περνά τον περισσότερο χρόνο στο σπίτι, στο σχολείο, στους χώρους φύλαξης και τελευταία στα Internet Café. Η μελέτη των χαρακτηριστικών της συμπεριφοράς του ανθρώπου σχετικά με θέματα που αφορούν στην κατασκευή και λειτουργία του σπιτιού μας φέρνει στην αρχαιότητα. Σύγχρονοι μελετητές διαπιστώνουν ότι στα παλάτια της Κνωσού και της Φαιστού, οι χώροι όπου διέμεναν οι ένοικοι ήταν χωροθετημένοι έτσι ώστε να μην είναι πάνω από γεωπαθογόνους κόμβους. Εκείνοι γνώριζαν τη φύση παρατηρώντας την, σήμερα που η τεχνολο-

γία μας βοηθά να εντοπίσουμε τα γεωπαθογόνα σημεία καταγράφοντας τις γραμμές Hartmann, γιατί αδιαφορούμε; Άρα η υγιεινή, λοιπόν, της κατοικίας αρχίζει από τη χωροθέτησή της. Συνεχίζοντας τη διαδρομή της ιστορίας της «εξέλιξης» της κατοικίας φθάνουμε στην ενεργειακή κρίση του 1972, αλλά και στην αστυφιλία των τελευταίων δεκαετιών. Για να έχουμε ένα σπίτι λιγότερο ενεργοβόρο το κάναμε μικρό, κλειστό, ανήλιο, σε υπόγειο. Η διαβίωση σε σπίτι με χαρακτηριστικά όπως κακή ποιότητα αέρα, υλικά κατασκευής κτιρίων, έπιπλα, χαλιά, απορρυπαντικά, χρώματα, ακτινοβολία, θόρυβος οδήγησε στην εμφάνιση συμπτωμάτων, τα οποία κατεγράφησαν και το 1982 η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας και το 1999 η Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιατρικής (American Academy of Pediatrics) ορίζουν «το σύνδρομο του νοσούντος κτιρίου». Ορισμός: Το «σύνδρομο νοσούντος κτιρίου» αποτελούν ποικιλία συμπτωμάτων συνδυαζόμενων με την παραμονή σε συγκεκριμένο οίκημα και τα οποία υποχωρούν με την απομάκρυνση του ατόμου από το χώρο. Τα συμπτώματα είναι ερεθισμός των οφθαλμών, ρινική συμφόρηση, κεφαλαλγία, κόπωση, δυσκολία συγκέντρωσης, ξηρό δέρμα.

Διαχρονικά οι παράγοντες οι οποίοι έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση του συνδρόμου είναι: ανεπαρκής φυσικός αερισμός (<10lt/sec άτομο), ποσότητα χαλιών και υφασμάτων, στεγανότητα παραθύρων, ηλικία κτιρίου, βάθος θεμελίωσης του κτιρίου, «υγρές» μυχλιασμένες επιφάνειες.

Η παθοφυσιολογία των συμπτωμάτων αυτών αποδίδονται σε «νευρογενή φλεγμονή», η οποία χαρακτηρίζει τα σύνδρομα της χημικής ευαισθησίας, ένα από τα οποία είναι και το «σύνδρομο του νοσούντος κτιρίου». Διαφέρει από τη φλεγμονή που προκαλείται μετά από ανοσολογική απάντηση σε αντιγόνο. Μετά από χημικό ερεθισμό των απολήξεων του νευρικού συστήματος στους αεραγωγούς και το δέρμα (προσαγωγό ερέθισμα) ακολουθεί απάντηση (απαγωγός) μέσω της ίδιας οδού, με επακόλουθη την εμφάνιση των προαναφερθέντων συμπτωμάτων. Για να γίνει καλύτερα αντιληπτή η διαδικασία αυτή θα πρέπει να αναγνωρίσουμε ως διαφορετική την αίσθηση των χημικών ουσιών μέσω της V εγκεφαλικής συζυγίας και όχι από τα αισθητήρια της γεύσης και της όσφρησης.

Το «σύγχρονο» σπίτι μοιάζει να καλύπτει την ανάγκη της προστασίας από τις καιρικές συνθήκες μόνο, διότι ό,τι υπάρχει μέσα αποτελούν περισσότερο υλικά χημικού εργαστηρίου παρά χαρακτηριστικά περιβάλλοντος που προστατεύει.

### Άνεση έναντι της υγείας

Το παιδί περνά τον περισσότερο χρόνο του στο «σύγχρονο σπίτι», το οποίο με την αστικοποιημένη μας διαβίωση και συμπεριφορά το πνίξαμε με την αφθονία των υλικών και του εξοπλισμού, τα οποία επιλέξαμε με κριτήρια καταναλωτικά και οδηγηθήκαμε στη δημιουργία ενός «σύγχρονου» αλλά «άρρωστου σπιτιού», λόγω της παρουσίας τελικά ποικίλων ρυπογόνων ουσιών.

Οι ρυπαντές του εσωτερικού χώρου είναι: α) Χημικοί, β) Βιολογικοί και γ) Ακτινοβολία.

Οι χημικοί ρυπαντές είναι οι πλέον τοξικοί, αλλά και αυτοί οι οποίοι κυριολεκτικά συσσωρεύονται λόγω της υπερβολής που χαρακτηρίζει τις επιλογές μας. Άσβεστος, διοξείδιο του αζώτου ( $\text{NO}_2$ ), ενδοκρινικοί διαταράκτες, εντομοκτόνα, μονοξείδιο του άνθρακα ( $\text{CO}$ ), μόλυβδος, όζον, πτητικές οργανικές ενώσεις (φορμαλδεΐδη), κάπνισμα.

Ο καπνός αποτελεί για τον εσωτερικό αέρα τον κύριο ρυπαντή, αλλά και τον πλέον τοξικό για το μέγιστο των παιδιών. Ο καπνός και το τσιγάρο δεν είναι αμιγώς προϊόντα της βιομηχανίας, η εξάπλωσή τους αποτελεί έκφραση ανθρώπινης συμπεριφοράς. Διαχειρίζεται ως εκ τούτου μάλλον δύσκολα. Τρία στα τέσσερα Ελληνόπουλα εκτίθενται στο παθητικό κάπνισμα με ένα τουλάχιστον καπνιστή στο σπίτι. Η δράση των 18.000 τοξικών ουσιών που απελευθερώνονται από τον καπνό εκφράζεται με αύξηση της νοσηρότητας των ασθενειών του αναπνευστικού (άσθμα, λοιμώξεις) για τα μικρής ηλικίας παιδιά, με τη συσχέτισή του με το σύνδρομο του αιφνίδιου θανάτου των βρεφών συσχετισμένο με το μητρικό κάπνισμα, με τη συσχέτισή του με τον καρκίνο, με την εμφάνιση λευχαιμίας ή λεμφώματος 10 χρόνια μετά.

Μια άλλη ομάδα ρυπαντών με μεγάλη επίπτωση στην υγεία είναι οι πτητικές οργανικές ουσίες (VOCs). Κύριος εκπρόσωπος η φορμαλδεΐδη, η οποία είναι χημική ένωση (VOCs) που υπάρχει σε χαλιά και υφάσματα, μονωτικά υλικά, προϊόντα ξύλου (νοβοπάν, MDF), απολυμαντικά, χρώματα και διαλυτικά τους. Παράγεται κατά τη διαδικασία του καπνίσματος και άλλων καύσεων. Είναι άχρωμη, με οσμή αερίου και προκαλεί υγρά μάτια, αίσθημα καύσου στα μάτια και το φάρυγγα, επίσταξη, κόπωση, ζάλη, δύσπνοια, αλλεργική αντίδραση στο δέρμα και σχετίζεται με το άσθμα των παιδιών.

Οι πτητικές οργανικές ουσίες απελευθερώνονται στον αέρα του εσωτερικού χώρου, από την υπερβολική χρήση ειδών καθαρισμού του σπιτιού, από τα χαλιά και τα διάφορα υφάσματα, αλλά

και τα έπιπλα και διάφορα προϊόντα ξύλου στα οποία χρησιμοποιείται η φορμαλδεΐδη (η πλέον γνωστή πτητική οργανική τοξική ουσία). Πρόσφατα η International Agency for Research on cancer ταξινόμησε τη φορμαλδεΐδη στην ομάδα των καρκινογόνων ουσιών. Από μελέτες σε πειραματόζωα έχει καταγραφεί τροποποίηση στην έκφραση γονιδίων, τα οποία μάλιστα προτείνονται ως βιολογικοί δείκτες για νοσήματα του ανθρώπου σχετιζόμενα με τη φορμαλδεΐδη. Ανώτερο επιτρεπόμενο όριο  $0,1\text{mg}/\text{m}^3$  (8h) (WHO) και  $2,5\text{mg}/\text{m}^3$  (8h) βάσει του Π.Δ. 90/99.

Μέτρα προφύλαξης: η περιορισμένη βάσει αναγκών χρήση, σωστή συντήρηση και αντικατάσταση φθαρμένων ειδών, χρήση ξύλου και προϊόντων με χαμηλή περιεκτικότητα σε φορμαλδεΐδη, μείωση του καπνίσματος και ΑΕΡΙΣΜΟΣ του σπιτιού.

Το κάπνισμα αποτελεί αιτία παραγωγής πτητικών ουσιών, όπως επίσης και τα χρώματα και τα διαλυτικά τους.

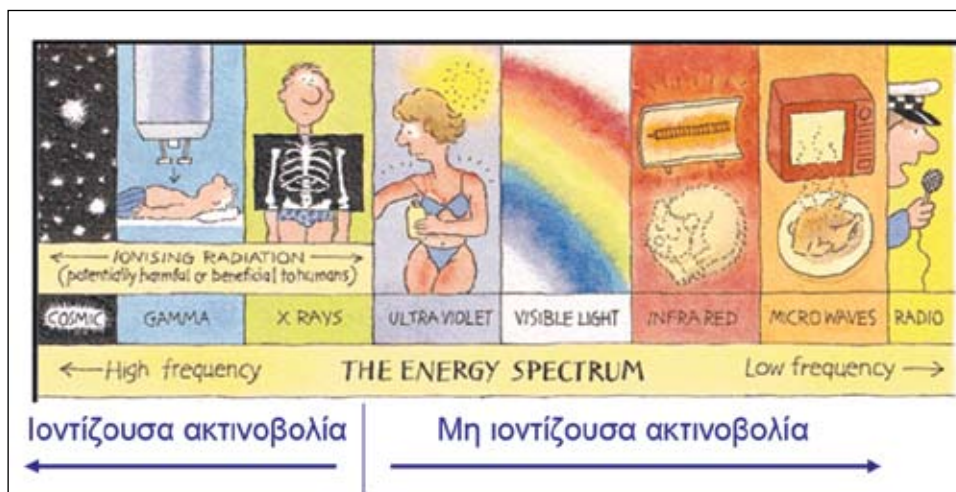
Άλλοι σημαντικοί ρυπαντές είναι προϊόντα καύσης (μονοξείδιο του άνθρακα, διοξείδιο του αζώτου, αναπνευστικά μικροσωματίδια), πηγές των οποίων είναι τα τζάκια, οι ξυλόσομπες και το κάπνισμα.

Ανώτερο επιτρεπόμενο όριο για το μονοξείδιο του άνθρακα,  $10\text{mg}/\text{m}^3$  (8h) (WHO) και  $55\text{mg}/\text{m}^3$  (8h) βάσει του Π.Δ. 90/99. Ανώτερο επιτρεπόμενο όριο για το διοξείδιο του αζώτου  $0,40\text{mg}/\text{m}^3$  (1h),  $0,15\text{mg}/\text{m}^3$  (24h) (WHO) και  $9\text{mg}/\text{m}^3$  (8h) βάσει του Π.Δ. 90/99.

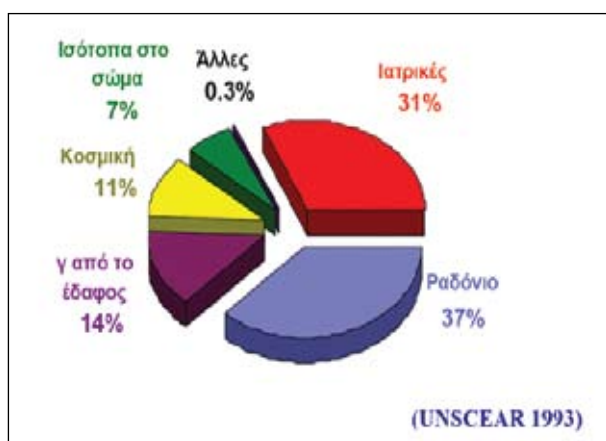
Ένας άλλος ρυπαντής του εσωτερικού χώρου του σπιτιού και προϊόν της σύγχρονης τεχνολογίας είναι το όζον. Λάμπες UV, φωτοτυπικά μηχανήματα και Laser εκτυπωτές εκπέμπουν όζον, το οποίο είναι φίλτρο προστασίας στην ατμόσφαιρα καθίσταται, όμως, ρυπαντής για τον εσωτερικό χώρο. Ανώτερο επιτρεπόμενο όριο  $100-120\mu\text{g}/\text{m}^3$  (8h) (WHO),  $200\mu\text{g}/\text{m}^3$  (8h) βάσει του Π.Δ. 90/99.

Το διοξείδιο του άνθρακα αποτελεί δείκτη ποιότητας αέρα εσωτερικού χώρου. Ανώτερο επιτρεπόμενο όριο  $1.800\text{mg}/\text{m}^3$  (8h) (WHO),  $9.000\text{mg}/\text{m}^3$  (8h) βάσει του Π.Δ. 90/99.

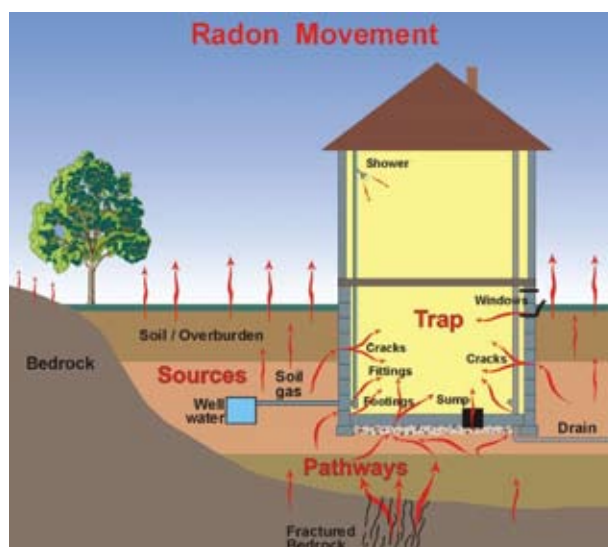
Από τα βαρέα μέταλλα ο μόλυβδος είναι ιδιαίτερα τοξική χημική ουσία, απειλή για το νευρικό σύστημα των παιδιών. Παρά τις ευεργετικές ρυθμίσεις για την αφαίρεσή του από τα χρώματα βαφής των κτιρίων (1978) και από τη βενζίνη (1980) υπάρχει ακόμη σε παλιά κτίρια, σε βιομηχανικές περιοχές, σε διάφορα κεραμικά με διακόσμηση, τα οποία χρησιμοποιούνται ως σκεύη συντήρησης ή και διατροφής. Εισέρχεται στον οργανισμό μέσω εισπνοής



ΕΙΚΟΝΑ 1.



ΕΙΚΟΝΑ 2.



ΕΙΚΟΝΑ 3.

ή με την κατάποση. Δεν πρέπει να ξεχνάμε να αναζητούμε το μόλυβδο ως πιθανή αιτία σε παιδιά με νοητική υστέρηση.

Βιολογικοί ρυπαντές είναι ιοί, μικρόβια, μύκητες, ακάρεα, τα οποία απελευθερώνονται στον αέρα από τους ανθρώπους και τα ζώα και υπάρχουν στις υγρές επιφάνειες και τα συστήματα κλιματισμού.

Ένας πολύ σημαντικός ρυπαντής του αέρα των σπιτιών είναι η ακτινοβολία, η οποία χαρακτηρίζεται ως ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΑ και ΜΗ ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΑ (εικόνα 1). Ο άνθρωπος καθημερινά εκτίθεται στην περιβαλλοντική ιοντίζουσα ακτινοβολία. Πηγές φυσικής ακτινοβολίας είναι τα ραδιοϊσότοπα, η κοσμική ακτινοβολία, ιατρικές πηγές, το ραδόνιο (εικόνα 2).

Ο εσωτερικός αέρας ρυπαίνεται με ιοντίζουσα ακτινοβολία, η οποία προέρχεται κυρίως από το ραδόνιο, το φυσικό ευγενές ραδιενεργό ασταθές

αέριο του εδάφους, το οποίο απελευθερώνεται κατά τη διαδικασία της φυσικής διάσπασης των στοιχείων φθόριο και ουράνιο και στη συνέχεια διασπάται σε πολώνιο 218 και 214, δύο ραδιενεργά στοιχεία τα οποία εκπέμπουν σωματίδια α. Το ραδόνιο είναι αόρατο, άοσμο, άγευστο και εισέρχεται στον εσωτερικό αέρα του σπιτιού μέσω ρωγμών στα δάπεδα και στα στοιχεία του σκυροδέματος, μέσω σωλήνων αποχέτευσης. Τα επίπεδα του ραδονίου εξαρτώνται από την ποσότητα στο έδαφος, τις διαθέσιμες διαδρομές και το ρυθμό ανταλλαγής του εσωτερικού με τον εξωτερικό αέρα (εικόνα 3).

Η βελτίωση του αερισμού του σπιτιού, η στεγανοποίηση των πατωμάτων και των τοίχων, η μέτρηση των επιπέδων του ραδονίου, επί υπο-





ΕΙΚΟΝΑ 4.

ψίας αποτελούν σημαντικά μέτρα πρόληψης. Τα μέσα επιτρεπόμενα επίπεδα του ραδονίου είναι 5-20Bq/m<sup>3</sup>. Σε περιοχές όπου οι συγκεντρώσεις του ραδονίου είναι > 200-400Bq/m<sup>3</sup> απαιτείται λήψη ειδικών μέτρων. Στην Ελλάδα τα επίπεδα του ραδονίου εμφανίζονται στο χάρτη (εικόνα 4) και είναι υψηλά σε μερικές περιοχές. Άλλες μετρήσεις που έχουν γίνει περιορισμένης, όμως, έκτασης είναι αυτές οι οποίες εμφανίζονται στο σχήμα και αφορούν στην Αθήνα (εικόνα 5). Γενικά τοξικά επίπεδα υπάρχουν στα υπόγεια (οικιών, σχολείων) άρα αυτοί οι χώροι θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με φειδώ για χώρους παραμονής παιδιών (Play-rooms, σχολικές αίθουσες).

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας έχει αναλάβει δράση για τον έλεγχο του ραδονίου με το:



Απαιτείται πολιτική πολεοδομικού σχεδιασμού, που θα περιλαμβάνει και μέτρηση των επιπέδων ραδονίου.

Οι επιπτώσεις στην υγεία αφορούν στον καρκίνο του πνεύμονα σε ενήλικες και μερικές μελέτες αναφέρουν την εμφάνιση λευχαιμίας σε παιδιά. Καταγράφεται επίσης συνεργική δράση με το ΚΑΠΝΙΣΜΑ.

Η μη ιοντίζουσα ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία



ΕΙΚΟΝΑ 5.

εκλύεται και από τις γραμμές μεταφοράς και κατανομής του ηλεκτρικού ρεύματος στο σπίτι, από τις ηλεκτρικές συσκευές, από τα ασύρματα τηλέφωνα, από τα κινητά τηλέφωνα (εικόνα 6).

Η ενέργεια των ηλεκτρομαγνητικών αυτών πεδίων είναι μικρή και η δράση τους είναι:

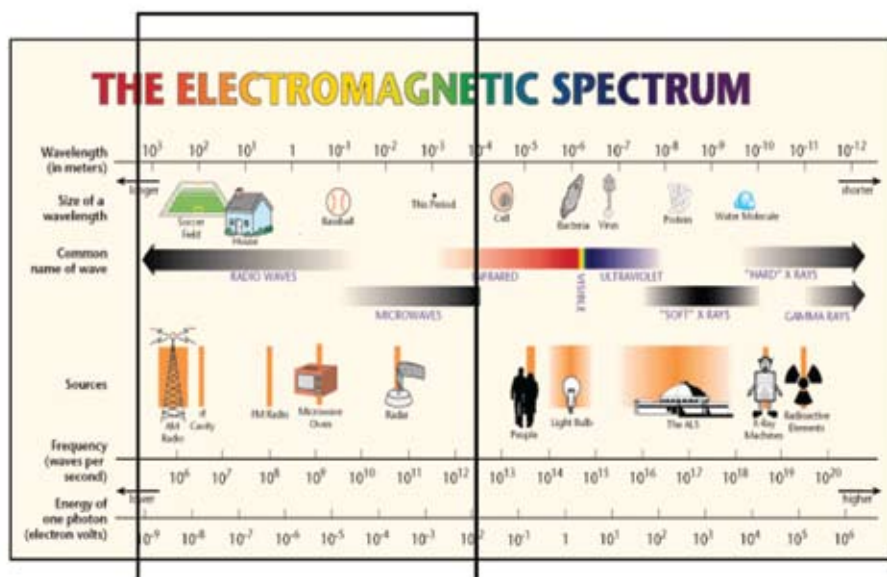
- 1) θερμική (παρατηρείται αύξηση της θερμοκρασίας των εκτιθέμενων σε αυτά περιοχών του σώματος) και
- 2) μη θερμική.

Η ενέργεια των ηλεκτρομαγνητικών πεδίων δεν προκαλεί ιοντισμό των μορίων.

Η θερμική δράση των ηλεκτρομαγνητικών πεδίων είναι αποδεδειγμένο ότι δεν προκαλεί σημαντικό κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Η μη θερμική δράση των ηλεκτρομαγνητικών πεδίων προκαλεί επαγωγή της λειτουργίας των κυττάρων, διαδικασία η οποία δεν γνωρίζουμε ακόμη προς ποια συγκεκριμένη κατεύθυνση θα οδηγήσει τα κύτταρα. Αναφέρονται αλλαγές σε βιοχημικό επίπεδο και επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν συμπτώματα από το ΚΝΣ, ακουστικό νευρίνωμα, πειράματα δε σε πειραματόζωα και κυτταροκαλλιέργειες έχουν δείξει μέχρι και θραύση του μορίου του DNA. Σημαντικό στοιχείο είναι ότι τα «καθορισμένα όρια ασφαλείας» δεν αφορούν στη μη θερμική δράση της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας και η Π.Ο.Υ. αναζητά τις απαντήσεις σχετικά με τη δράση των πεδίων αυτών με το πρόγραμμα για τα "Electromagnetic Fields EMF" (Μάιος 2006).

Καταγράφοντας αναλυτικά τα διάφορα ηλεκτρομαγνητικά πεδία στο σπίτι, αναφέρουμε τα ηλεκτρομαγνητικά πεδία των ηλεκτρικών μικρο-



ΕΙΚΟΝΑ 6.

συσκευών:

- 1) Φούρνος μικροκυμάτων σε 0,5μ/1,7μTesla.
- 2) Πλυντήριο 1μTesla.
- 3) Σκούπα ηλεκτρική 0,8μTesla.
- 4) Πλυντήριο πιάτων 0,8μTesla.
- 5) Στεγνωτήρας μαλλιών 0,12μTesla.

Τα ασύρματα τηλέφωνα επικοινωνούν με τη βάση τους μέσω ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων, όπως και τα κινητά τηλέφωνα με το σταθμό βάσης.

Η απόσταση του ασύρματου τηλεφώνου από τη βάση του, όμως, είναι πολύ μικρότερη, έτσι η εκπεμπόμενη ακτινοβολία είναι πολύ μικρότερη από αυτή του κινητού τηλεφώνου. Η ισχύς εκπομπής ενός κινητού τηλεφώνου είναι 10mW έως 500mW και ενός ασύρματου έως 10mW.

Κυριολεκτικά ζούμε και αναπνέουμε σε περιβάλλον ηλεκτρομαγνητικό, ας προσπαθήσουμε, όμως, να το γνωρίσουμε γιατί τελικά η γνώση σώζει.

Χωρίς να αποτελούν τα παιδικά παιχνίδια άμεσο στοιχείο του «άρρωστου σπιτιού», όμως, είναι το πλέον άμεσο περιβάλλον του μικρού παιδιού. Η μη χρήση φθαλικών ουσιών στα παιδικά παιχνίδια είναι νομοθετική επιβολή, (Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο 20.6.2005, A6-0196/2005. Περί προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών, διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών που αφορούν σε περιορισμούς κυκλοφορίας στην αγορά και χρήσεως μερικών επικίνδυνων ουσιών και παρασκευασμάτων, φθαλικές ενώσεις στα παιχνίδια και στα είδη παιδικής φροντίδας) (5467/1/2005-C6-0092/2005-1999/0238(COD),

Επιτροπή Περιβάλλοντος Δημόσιας Υγείας και Ασφάλειας των Τροφίμων, Εισηγητής Αντώνιος Τρακατέλλης). Πραγματική προστασία, όμως, θα έχουν τα παιδιά όταν εμείς ενημερωθούμε και επιλέξουμε τα σωστά παιχνίδια.

Μια άλλη αφανής «τοξική» ουσία στο σπίτι είναι το Triclosan. Σημαντική είναι η παρουσία του Triclosan, της αντισηπτικής αυτής ουσίας, η οποία υπάρχει στα απορρυπαντικά, στις οδοντόπαστες και σε διάφορα αντισηπτικά του σπιτιού.

Όταν έρθει το Triclosan σε επαφή με νερό, του οποίου τα επίπεδα χλωρίου είναι πολύ υψηλά, ακολουθεί απελευθέρωση χλωροφορμίου, ουσίας τοξικής για τον άνθρωπο. Επίσης, η αντισηπτική του ιδιότητα ίσως συμβάλλει στην αντοχή των μικροβίων στην κοινότητα.

Τα μέτρα τα οποία πρέπει να λαμβάνονται για τον περιορισμό της συγκέντρωσης, αλλά και της έκθεσης στους ΧΗΜΙΚΟΥΣ, ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ρυπαντές αλλά και στην ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ είναι:

- Έλεγχος της πηγής εκπομπής τους
- Αντικατάσταση όσων έχουν φθαρεί
- Περιορισμός χρόνου έκθεσης
- ΕΠΑΡΚΗΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ
- Μελέτη της χωροθέτησης της οικίας
- Επιλογή υλικών κατασκευής
- Επιλογή μόνο όσων είναι απαραίτητα και χρηστικά
- Εκπαίδευση όλων όσων εμπλέκονται με την κατασκευή των κτιρίων στην «αναγνώριση των

κινδύνων για το άρρωστο σπίτι».

### Συμπεράσματα

- Δεν γυρίζουμε πίσω...
- Μόνο τα απαραίτητα για το σπίτι
- Minimal διακόσμηση
- Λιγότερα απορρυπαντικά

Είμαστε στη αρχή...

- τα «όρια ασφαλείας» δεν είναι ασφαλή για τα παιδιά
- οι κίνδυνοι υπαρκτοί

ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ επαγρύπνηση!!!

Η γνώση είναι σημαντικό αντίβαρο για την απειλή των ρυπαντών του περιβάλλοντος και η επιλογή συμπεριφορών οι οποίες σκοπεύουν στην ικανοποίηση των πραγματικών αναγκών και όχι της τεχνητής ή εικονικής πραγματικότητας.

Οι νομοθετικές ρυθμίσεις για αναγνώριση όλων εκείνων των ουσιών, οι οποίες είναι τοξικές και ο καθορισμός των μέτρων πρόληψης και αντιμετώπισης δεν είναι ήσσονος σημασίας.

Η κοινωνία και η οικογένεια ας γίνουν οι φορείς υλοποίησης της αποτροπής από την έκθεση στους ρυπαντές του περιβάλλοντος, γιατί μόνο έτσι θα προστατέψουμε την υγεία των παιδιών του σήμερα, αλλά και του αύριο.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

X. KANAKA-GANTENBEIN

Allen DB, Carrel AL. Growth hormone therapy for Prader-Willi syndrome: a critical appraisal. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17 (suppl 4):1297-1306.

Allen DB, Fost N. hGH for short stature: ethical issues raised by expanded access. *J Pediatr* 2004; 144:648-52.

Allen DB. Growth Hormone Therapy for short stature: Is the benefit worth the Burden? *Pediatrics* 2006; 118:343-348.

Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:804-810.

Dhalgren J, Wikland AK. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res* 2005; 57:216-222.

Frasier SD. Editorial: The Diagnosis and Treatment of Childhood and Adolescent Growth Hormone Deficiency-Consensus or Confusion. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3988-3989.

GH Research Society. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth hormone deficiency in childhood and adolescence: Summary Statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3990-3993.

Gill DG. "Anything you can do I can do it bigger?": The ethics and equity of growth hormone for short normal children. *Arch Dis Child* 2006; 91:270-272.

Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wuhl E, Tonshoff b, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. *N Engl J Med* 2000; 343:923-930.

Hintz LH. Growth Hormone: uses and abuses. *BMJ* 2004; 328:907-8.

Κανακά-Gantenbein Χριστίνα. Διαταραχές της ανάπτυξης σε ύψος. *Παιδιατρική* 2001; 64:406-409.

Lee JM, Davis MM, Clark SJ, Hofer TP, Kemper AR. Estimated Cost-Effectiveness of Growth hormone Therapy for Idiopathic Short Stature. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160:263-269.

Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, et al. Effect of Growth Hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3140-48.

Orloff DG. FDA approval letter for Humatrope. Available at: <http://www.fda.gov/cder/foi/appletter/2003/19640se1-033ltr.pdf>. Accessed February 15, 2005.

Ross JL, Sandberg DE, Rose SR, et al. Psychological adaptation in children with idiopathic short stature treated with Growth Hormone or placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4873-4878.

Sandberg DE, Bukowski WM, Fung CM, Noll RB. Height and social adjustment: are extremes a cause for concern and action? *Pediatrics* 2004; 114:744-750.

Stephure DK. Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of Growth Hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3360-3366.

Voss LD, Sandberg DE. The psychological burden of short stature: evidence against. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:529-533.

E. ΔΙΑΜΑΝΘΗ-ΚΑΝΔΑΡΑΚΗ

Abbott DH, et al. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for

- polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update* 2005; 11:357–374
- American Academy of Pediatrics, Committee on Adolescence, American College of Obstetricians and Gynecologists and Committee on Adolescent Health Care Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sig. *Pediatrics* 2006; 118:2245–2250.
- American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. Hyperandrogenic Disorders Task Force March/April 2001. *Endocrine Practice* 7(2):120–134.
- Azziz R, et al. Position Statement: Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11):4237–4245.
- Battaglia C, Regnani G, Venturoli S, et al. Polycystic ovaries in childhood: a common finding in daughters of PCOS patients. A pilot study. *Hum Reprod* 2002; 17:771–776.
- Carlsen SM, Jacobsen G, Romundstad P. Maternal testosterone levels during pregnancy are associated with offspring size at birth. *Eur J Endocrinol* 2006; 155(2):365–370.
- Codner E, Escobar Morreale H. Hyperandrogenism and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) in Women with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; in press.
- Diamanti Kandarakis E, Baillargeon JP, Luorno M, et al. A Modern Medical Quandary: Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Oral Contraceptive Pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(5):1927–1932.
- Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Kandarakis H, et al. Early onset adiposity: a pathway to polycystic ovary syndrome in adolescents? *Hormones (Athens)* 2007; 6(3):210–7. Review.
- Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Kandarakis H. Polycystic ovarian syndrome: the commonest cause of hyperandrogenemia in women as a risk factor for metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol* 2007; 32(1):35–4.
- Diamanti-Kandarakis E, Christakou C. Prevalence, definition and clinical manifestations of polycystic ovary syndrome *Endocr Nutr* 2006; 53(Suppl 1):25–33.
- Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Bergiele A, Filandra F, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4006–11.
- Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou A, Kandarakis S, Chrousos G. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18(7):280–5. Review.
- Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med* 2006 Jul; 12(7):324–32. Review.
- Diamanti-Kandarakis E, Piperi C. Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Hum Reprod Update* 2005; 11(6):631–643.
- Escobar-Morreale H, Luque-Ramirez M, San Millan J. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2005; 26(2):251–82.
- Hashemipour M, Faghihimani S, Zolfaghary B, Hovsepian S, Ahmadi F, Haghighi S. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in Girls Aged 14–18 Years in Ispahan, Iran *Horm Res* 2004; 62:278–282.
- Ibáñez L, et al. Insulin sensitization early after menarche prevents progression from precocious pubarche to polycystic ovary syndrome. *J Pediatr* 2004; 144(1):23–9.
- Ibáñez L, et al. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia and hyperinsulinism in non-obese, adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3251–3255.
- Insulin Resistance and Polycystic Ovarian Syndrome HUMANA PRESS 2007. Edited by Diamanti-Kandarakis E, Nestler J, Panidis D, Pasquali R, De Leo V, Musacchio MC, Morgante G, et al. Metformin treatment is effective in obese teenage girls with PCOS *Hum Reprod* 2006; 21(9):2252–2256.
- Kahsar-Miller M, Nixon C, Azziz R, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001; 75:53–8.
- McCartney C, Prendergast K, Chang R, et al. The Association of Obesity and Hyperandrogenemia during the Pubertal Transition in Girls: Obesity as a Potential Factor in the Genesis of Postpubertal Hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1714–1722.
- Peppard H, Marfori J, Nestler J. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome Among Premenopausal Women With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:1050–1052.
- Rosenfield R. Identifying Children at Risk for Polycystic Ovarian Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:787–796.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, Revised 2003 consensus on

- diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 81 2004; p. 19–25.
- Sam S, Legro R, Dunaif A, et al. Evidence for metabolic and reproductive phenotypes in mothers of women with polycystic ovary syndrome. *PNAS* 2006; 103:7030-7035.
- Sir-Petermann T, et al. Maternal serum androgens in pregnant women with polycystic ovarian syndrome: possible implications in prenatal androgenization. *Hum Reprod* 2002; 17:2573–2579.
- Sultan C and Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril* 2006; 86 Suppl 1:S6.
- Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: *Polycystic Ovary Syndrome*, Dunaif, A, Givens, JR, Haseltine, FP, Merriam, GE (Eds), (Series Ed: Hershman, SM), Current Issues in Endocrinology and Metabolism, Blackwell Scientific Publications, Boston 1992; p. 377.
- M.-A. ΜΑΓΙΑΚΟΥ
- Borochowitz ZU & Rimoin DI. Genetic and dysmorphic syndromes of short stature. In: *Growth Disorders: Pathophysiology and Treatment* (eds C.J.H. Kelnar, M.O. Savage, H.F. Stirling & P. Saenger) 1998; p.297-322. Chapman & Hall Medical, London.
- Δάκου-Βουτετάκη Α. Αντιμετώπιση του παιδιού με χαμηλό ανάστημα. Βιβλίο της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Νοσοκομείου Παιδών «Γ & Α. Κυριακού» με τίτλο «Το κοντό παιδί». Αθήνα 1993; σελ. 49-56.
- Donaldson M.D.C. and Paterson W. Abnormal Growth: definition, pathogenesis an practical assessment. In: *Growth Disorders: Pathophysiology and Treatment* (eds C.J.H. Kelnar, M.O. Savage, H.F. Stirling & P. Saenger). 1998; p.197-224. Chapman & Hall Medical, London.
- Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gomez MT, Doppman JL, Cutler GB Jr., Nieman LK and Chrousos GP. Cushing syndrome in children and adolescents: presentation, diagnosis and therapy. *New Engl J Med* 1994; 331:10:629-636.
- Tanner JM. Normal growth and techniques of growth assessment. In: *Growth Disorders: Clinics in Endocrinology and Metabolism* 1986; Vol. 3, p.411-451. W.B. Saunders, London.
- Van den Brande JL and Rappaport R. Normal and Abnormal Growth in: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC (eds). *Pediatric Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Aspects*. 2nd Edition, 1993, Williams & Wilkins, Baltimore, USA, p. 185-210.
- Χιώτης Δ, Τσίφτης Γ, Χατζησυμεών Μ, Μανιάτη-Χρηστίδη Μ, Κρίκος Ξ, Δάκου-Βουτετάκη Α. Ανάστημα και σωματικό βάρος Ελληνοπαιδών ηλικίας 0-18 ετών (2000-2001): σύγκριση με δεδομένα μελέτης του 1978-1979. *Δελτ Α΄ Παιδ Κλιν Παν Αθηνών* 2003; 50(2):136-155.
- Χιώτης Δ, Κρίκος Ξ, Τσίφτης Γ, Χατζησυμεών Μ, Μανιάτη-Χρηστίδη Μ, Δάκου-Βουτετάκη Α. Δείκτης μάζας σώματος (BMI) και ποσοστό παχυσαρκίας σε άτομα της ευρύτερης περιοχής Αθηνών, ηλικίας 0-18 ετών. *Δελτ Α΄ Παιδ Κλιν Παν Αθηνών* 2004; 51:139-154.
- K. ΚΑΡΑΜΟΛΕΓΚΟΥ
- American Academy of Pediatrics Committee on Environment Health. Environmental Tobacco Smoke :A hazard to Children. *Pediatrics* 1997; vol 99 No 4:639-642.
- Burge PS. Sick Building Syndrome. *Occup Environ Med* 2004; 61:185-190.
- Canadian Paediatric Society. Antimicrobial products in the home: The evolving problem of antibiotic resistance. *Paediatr Child Health* 2006; Vol 11 no 3:169-172.
- Chen J. Estimated risks of radon-induced lung cancer for different exposure profiles based on the new EPA model. *Health Phys* 2005; 88(4):323-33.
- Denman AR, Philips PS, Tornberg R, Groves CJ. Analysis of the individual health benefits accruing a domestic radon remediation program. *J environ Radioact* 2005; 79(1):7-23.
- Electromagnetic fields and public health. World Health Organization. Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/>
- Environmental Protection Agency United States. Indoor Air Quality (IAQ). Available from <http://www.epa.gov/iaq/>
- Evrard AS, Hemon D, Billon S, Laurier D, Jouglu E, Timarche M, et al. Childhood leukaemia incidence and exposure to indoor, terrestrial and cosmic gamma radiation. *Health Phys* 2006; 90(6):569-79.
- Lee ME, Lichtenstein E, Andrews JA, Glasgow RE, Hampson SE. Radon-smoking synergy: A population-based behavioural risk reduction approach. *Prev Med* 1999; 29(3):222-227.
- Marshall L, Weir E, Abelsohn A, Sanborn M. Identifying and managing adverse environmental health effects: 1. Taking an exposure history. *CMAJ* 2002; 166(8):1049-1055.
- Meggs W. Neurogenic Inflammation and Sensitivity to

- Environmental Chemicals. *Environ Health Perspect* 1993; 101:234-238.
- Sul D, Kim H, Oh E, Phark S, Cho E, Kang HS, et al.* Gene expression profiling in lung tissues from rats exposed to formaldehyde. *Arch Toxicol* 2007 Feb 7.
- Tamburlini G, Ehrenstein OV, Bertolini R.* Children's health and environment: A review of evidence World Health Organization, Regional Office for Europe, European Environment Agency ISBN 92-9167-412-5.
- Valent F, Little D'A, Tamburlini G, Barbone F.* Burden of disease attributable to selected environmental factors and injuries among Europe' children and adolescent. World Health Organization, Regional Office for Europe, European Centre for Environment and Health, Rome. Fourth Ministerial Conference on Environment and Health Budapest, Hungary 23-25 June 2004.
- What is the International EMF Project? World Health Organization. Available from <http://www.who.int/peh-emf/project/EMF/>