

ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ,
ΤΟ ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΚΑΙ ΤΟ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΙΑΤΡΙΚΟΥ
ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
Δ/ντης : Καθηγητής Ν. Σταθάκης

**ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΜΕ ΧΡΟΝΙΕΣ ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ ΠΡΙΝ, ΚΑΤΑ
ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙ-ΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ:
ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ**

**Ηλίας Β. Τογκουσίδης
Βιοχημικός**

Διδακτορική Διατριβή που εκπονήθηκε στο Ιατρικό Τμήμα
Του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λάρισα 2005

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ & ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ
ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ «ΓΚΡΙΖΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ»

Αριθ. Εισ.: 7690/1
Ημερ. Εισ.: 07-11-2009
Δωρεά: Π.Θ.
Ταξιθετικός Κωδικός: Δ
616.362 3
ΤΟΓ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



004000083768

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Ιατρικό Τμήμα του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα (νόμος 5343, άρθρο 202, §2).

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Σταθάκης Νικόλαος, Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Νταλέκος Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
(επιβλέπων).

Ασπροδίνη Ευτυχία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Επταμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Σταθάκης Νικόλαος, Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Νταλέκος Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Ασπροδίνη Ευτυχία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Γουργουλιάνης Κων/νος, Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Μολυβδάς Πασχάλης-Αδάμ, Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Κουκούλης Γεώργιος, Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Γερμενής Αναστάσιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Αν δε φτάσεις την αλήθεια δε μπορείς να τη διορθώσεις.
Ωστόσο, αν δεν τη διορθώσεις δε θα μπορέσεις να τη φτάσεις.
Εν τω μεταξύ, μην το βάζεις κάτω.

Ζοζέ Σαραμάγκου
“Ιστορία της πολιορκίας της Λισαβόνας”

Σε αυτούς που παιδεύονται
για να φτάσουν
και να διορθώσουν την αλήθεια

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το 1994 ο Friedman και οι συνεργάτες του μπόρεσαν να απομονώσουν το ειδικό λιποκυτταρικό γονίδιο ob. Βρήκαν πως αυτό το γονίδιο κωδικοποιεί την έκφραση μιας ορμόνης, η οποία εκφράζεται κυρίως στο λιπώδη ιστό. Είναι υπεύθυνη να “ενημερώνει” τον εγκέφαλο για το μέγεθος των αποθεμάτων λίπους στο σώμα. Το προϊόν λοιπόν του ob γονιδίου ονομάστηκε λεπτίνη (από την ελληνική ρίζα λεπτος), επειδή καταστέλλει την λήψη τροφής και μειώνει το σωματικό βάρος.

Η ανακάλυψη της λεπτίνης, διαφώτισε την πολύπλοκη βιολογία του λιπώδη ιστού. Αντίθετα με την επικρατούσα άποψη για αυτόν, ότι δηλαδή αποτελεί αποθήκη εφοδίων για τριγλυκερίδια, τώρα γνωρίζουμε ότι αποτελείται από εξειδικευμένα λιποκύτταρα, όπως τα αγγειακά και ανοσολογικά κύτταρα, τα οποία παίζουν το ρόλο τους, στις πολύπλοκες λειτουργίες ομοιόστασης του λιπώδη ιστού. Η λεπτίνη εκκρίνεται από όλα τα λιπώδη κύτταρα ανεξαρτήτως θέσεως στο σώμα. Κυκλοφορεί στο πλάσμα σε τέτοιες συγκεντρώσεις που είναι ανάλογες με την ποσότητα της λιπώδους μάζας. Τα παχύσαρκα άτομα έχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση λεπτίνης από τα αδύνατα. Όταν αυτά χάνουν βάρος τότε μειώνεται και η συγκέντρωση της

λεπτίνης. Τα επίπεδα της λεπτίνης είναι χαμηλά τόσο σε υποσιτιζόμενα άτομα όσο και σε άτομα τα οποία πάσχουν από ανορεξία. Η λεπτίνη επιδρά στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα ρυθμίζοντας την όρεξη και τη θερμογένεση.

Η ανακάλυψη της λεπτίνης συνέβαλε ως άμεσο θεραπευτικό μέσο στους ανθρώπους, προσφέροντας μία νέα μέθοδο θεραπείας δύο ιδιόρρυθμων ανθρωπίνων καταστάσεων, ασθενών με μεταλλαγές στο γονίδιο της λεπτίνης και ασθενών με λιποδυστροφία. Έχει βρεθεί πως η χορήγηση λεπτίνης μέσα στα φυσιολογικά όριά της, επιδρά με τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση χορήγησής της και οδηγεί στη μείωση του σωματικού βάρους εξαιτίας της μειωμένης πρόσληψης τροφής και μπορεί ακόμα να οδηγήσει και στο θάνατο. Τέλος η καταστροφή περιοχών του υποθαλάμου οδηγεί στην παχυσαρκία και υπερλεπτιναιμία, κάτι που αποδεικνύει πως τα επίπεδα λεπτίνης είναι άμεσα εξαρτημένα από τα αποτελέσματα της δράσης του κεντρικού ρυθμιστή.

Σε χρόνιες ηπατικές νόσους η έκκριση της λεπτίνης τείνει να είναι μειωμένη, αλλά αυτή η τάση εξασθενεί, όσο επιδεινώνεται η ηπατική λειτουργία. Με βάση αυτά τα ευρήματα, είναι λογικό να υποθέσει κανείς ότι αναμένεται μια μείωση της τιμής της λεπτίνης στους κίρρωτικούς ασθενείς, όμοια με αυτή που συμβαίνει σε φυσιολογικές ομάδες, λόγω της διαιτητικής διατροφής τους, που χαρακτηρίζεται από αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας. Στη διαδρομή της χρόνιας ιογενούς ηπατικής νόσου, το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο (που είναι αποτέλεσμα τόσο της περιορισμένης ενεργειακής πρόσληψης όσο και της αδυναμίας κατάλληλης αξιοποίησης, αλλά και της αυξημένης κατανάλωσης ενέργειας) μπορεί να οδηγήσει σε μία μείωση της

έκκρισης της λεπτίνης από τον λιπώδη ιστό, σε μια προσπάθεια να αποκατασταθεί η ενεργειακή ισορροπία.

Στην παρούσα μελέτη ελέγχθηκαν ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και C με σκοπό να προσδιοριστεί η συγκέντρωση της λεπτίνης του ορού κατά την διάρκεια της θεραπείας (πριν, στο μέσον, στο τέλος και 6 μήνες μετά το τέλος της αντι-ιικής αγωγής). Πιο αναλυτικά στο γενικό μέρος: α) γίνεται εισαγωγή στις ιογενείς ηπατίτιδες, β) δίδεται αναλυτικά η δομή των HBV και HCV, γ) παρατίθενται τα επιδημιολογικά δεδομένα των λοιμώξεων παγκοσμίως και στην Ελλάδα, η φυσική ιστορία των νόσων, καθώς και οι εξωηπατικές εκδηλώσεις των λοιμώξεων από τον HBV και HCV, δ) παρουσιάζεται αναλυτικά η δομή, η προέλευση, οι δράσεις της λεπτίνης και οι συσχετισμοί με παθολογικές καταστάσεις και ε) αναλύεται εκτενώς η συσχέτιση της λεπτίνης με χρόνιες ηπατοπάθειες. Στο ειδικό μέρος παρουσιάζεται: α) ο σκοπός της μελέτης, β) η ακριβής περιγραφή των ασθενών καθώς και εκτενής παρουσίαση της μεθόδου προσδιορισμού της λεπτίνης, γ) η αναλυτική παρουσίαση και στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων των ομάδων των ιογενών ηπατιτίδων, που αποτελούνται από ασθενείς με HBV και HCV και των ομάδων ελέγχου, που αποτελούνται από ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος, καθώς και αιμοδότες και δ) η συσχέτιση με κλινικοεργαστηριακά, επιδημιολογικά, δημογραφικά, ιστολογικά, ιολογικά χαρακτηριστικά, καθώς και με το στάδιο της νόσου.

Για την εκπόνηση της διατριβής και την ολοκλήρωσή της υπήρξε πολύτιμη βοήθεια από πολλούς στους οποίους εκφράζω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη. Πρώτα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Νικόλαο Σταθάκη για την εκ μέρους του αποδοχή μου στην ομάδα του Ερευνητικού

Εργαστηρίου Παθολογίας. Παράλληλα θέλω να ευχαριστήσω μέσα από την ψυχή μου τον ακούραστο δάσκαλο και επιβλέποντα Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Γεώργιο Ν. Νταλέκο, για την αμέριστη συμπαράστασή του στο δύσκολο για μένα έργο, στα πεδία της Ηπατολογίας, καθώς και τη συνεχή γεμάτη οξυδέρκεια συμβολή του στην εκπόνηση της διατριβής. Επίσης να εκφράσω την βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου στην κ. Ευτυχία Ασπροδίνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φαρμακολογίας για την πολύτιμη και καταλυτική παρέμβασή της την κατάλληλη στιγμή. Ωστόσο ευχαριστώ βαθύτατα και τα άλλα μέλη της επταμελούς επιτροπής και συγκεκριμένα τους Καθηγητές κ.κ. Κων/νο Γουργουλιάνη, Πασχάλη-Αδάμ Μολυβδά και Γεώργιο Κουκούλη καθώς και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Αναστάσιο Γερμενή για την ουσιαστική και τόσο τιμητική για μένα παρουσία τους στην σημαντική αυτή στιγμή της ζωής μου. Μεγάλη ευγνωμοσύνη οφείλω στον Ιατρό-Βιολόγο κ. Χρήστο Λιάσκο για την ανεκτίμητη βοήθεια που μου προσέφερε σε όλες τις φάσεις της μελέτης, στην Ειδικό Παθολόγο και μεταδιδακτορική ερευνήτρια του Ερευνητικού Εργαστηρίου Παθολογίας κ. Καλιόπη Ζάχου για την πολύτιμη συμβολή της στις κρίσιμες στιγμές της μελέτης, στον Υποψήφιο διδάκτορα ειδικευόμενο Ιατρό κ. Νικόλαο Γατσέλη για την χρήσιμη παροχή πληροφοριών, στον υποψήφιο διδάκτορα Ιατρό κ. Θεόδωρο Ζωγράφο, καθώς και όλους τους συνεργάτες του κ. Γ.Ν. Νταλέκου στο Ερευνητικό Εργαστήριο Παθολογίας (ιατροί, βιολόγοι, τεχνικοί κ.λ.π.), για την ακριβή τήρηση του σχεδιασμού του πρωτοκόλλου σχετικά με τη συλλογή και την επεξεργασία των δειγμάτων.

Τέλος θέλω να αφιερώσω το παρόν σύγγραμμα στην σύζυγό μου, που ως μοναδική σύντροφος μου συμπαραστάθηκε με υπομονή και στους δύο μου γιους για την ηθική τους συμπαράσταση κατά τις ατέλειωτες ώρες

απουσίας μου στη διάρκεια των πειραμάτων, στατιστικής επεξεργασίας των αποτελεσμάτων και της συγγραφής.

Περιεχόμενα

Πρόλογος

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	1
1. ΙΟΓΕΝΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ.....	2
1.1 Εισαγωγή.....	2
1.2 Παθολογοανατομική εικόνα.....	4
1.3 Μεταβολές σε άλλα όργανα.....	6
1.4 Εργαστηριακή διερεύνηση.....	7
1.4.α. Εξετάσεις ούρων και κοπράνων.....	7
1.4.β. Βιοχημικές διαταραχές.....	7
1.4.γ. Αιματολογικές διαταραχές.....	8
1.4.δ. Βιοψία ήπατος με λεπτή βελόνα.....	9
1.5 Διαφορική διάγνωση.....	10
1.6 Πρόγνωση.....	11
1.7 Πρόληψη.....	11
1.7.α. Πρόληψη από τον HAV.....	12
1.7.β. Πρόληψη από τον HBV.....	13
1.7.γ. Πρόληψη από τον HCV.....	14
1.7.δ. Πρόληψη από τον HDV.....	15
1.7.ε. Πρόληψη από τον HEV.....	16
1.8 Θεραπεία.....	16
1.9 Παρακολούθηση.....	17
2. ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β (HBV).....	18
2.1 Ορολογική διάγνωση της HBV λοίμωξης.....	20
2.2 Επιδημιολογία και τρόποι μετάδοσης του HBV.....	22
2.3 Κλινική εικόνα της λοίμωξης από τον HBV.....	27
2.4 Εξωηπατικές εκδηλώσεις της HBV λοίμωξης.....	28
2.5 Πορεία-έκβαση της λοίμωξης από τον HBV.....	31
2.6 Πρόληψη-θεραπεία κατά του HBV.....	36
3. ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C (HCV).....	41
3.1 Ορολογική και ιολογική διάγνωση της HCV λοίμωξης.....	42
3.2 Επιδημιολογία και τρόποι μετάδοσης του HCV.....	44
3.2.1. Μετάδοση του HCV με την παρεντερική οδό.....	47
α) Μετάγγιση αίματος και παραγώγων του.....	47
β) Νοσοκομειακή μετάδοση.....	48

γ) Ενδοφλέβια χρήση τοξικών ουσιών.....	50
3.2.2. Μετάδοση του HCV με τη μη παραντερική οδό.....	50
α) Σεξουαλική και ενδοοικογενειακή μετάδοση.....	50
β) Περιγεννητική μετάδοση.....	52
3.2.3. Σποραδική ή κρυψιγενής μετάδοσης του HCV.....	52
3.3 Κλινική εικόνα-πορεία και έκβαση της ηπατίτιδας C.....	53
3.4 Εξωηπατικές εκδηλώσεις HCV λοίμωξης.....	58
3.4.1. Εξωηπατικές εκδηλώσεις με ισχυρή συσχέτιση με τον HCV.....	60
α) Ιδιοπαθής μεικτή κρουσφαιριναιμία.....	60
β) Σπειραματονεφρίτιδα.....	62
γ) Αγγειίτιδα.....	63
δ) Σύνδρομο Sicca.....	63
3.4.2. Άλλες εξωηπατικές εκδηλώσεις με λιγότερο ισχυρή ή αμφισβητήσιμη συσχέτιση με τον HCV.....	65
α) Non-Hodgkin's λέμφωμα.....	65
β) Δερματολογικές εκδηλώσεις.....	67
γ) Αυτοάνοσες νόσοι του θυρεοειδούς.....	68
δ) Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APLS).....	69
3.4.3. Παθήσεις σπανιότερα αναφερόμενες στη βιβλιογραφία ως εξωηπατικές εκδηλώσεις του HCV.....	73
3.5 Πρόληψη-θεραπεία της λοίμωξης από τον HCV.....	74
4. ΛΕΠΤΙΝΗ.....	79
4.1 Δράση της λεπτίνης.....	79
4.1.α. Θεωρίες για την ενεργειακή ομοιόσταση.....	79
4.1.β. Έλεγχος παραγωγής λεπτίνης.....	82
4.1.γ. Υποδοχείς της λεπτίνης.....	88
4.1.δ. Ενδοκυτταρικό σήμα μεταγωγής της λεπτίνης.....	90
4.2 Ο ρόλος της λεπτίνης στην ενεργειακή ομοιόσταση.....	92
4.2.α. Η λεπτίνη σαν μια αντι-παχυντική ορμόνη.....	92
4.2.β. Η λεπτίνη σαν ένα σήμα πείνας.....	93
4.2.γ. Λεπτίνη και λιποδυστροφία.....	96
4.2.δ. Λεπτίνη και αναπαραγωγή.....	97
4.2.ε. Λεπτίνη και άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.....	99
4.3 Λεπτίνη και ορμόνες θυρεοειδούς.....	101
4.4 Λεπτίνη και αυξητική ορμόνη.....	102

4.5	Λεπτίνη και προλακτίνη.....	104
4.6	Άλλες δράσεις της λεπτίνης.....	105
5.	ΛΕΠΤΙΝΗ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΕΣ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ.....	107
	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	112
1.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	113
2.	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	117
3.	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	123
4.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	124
	4.1 Ασθενείς με χρόνια HBV και HCV λοιμώξεις.....	124
	4.2 Ασθενείς με χρόνια HBV-λοίμωξη.....	127
	4.3 Ασθενείς με χρόνια HCV-λοίμωξη.....	129
	4.4 Μεταβολές των επιπέδων λεπτίνης ανάλογα με το φύλο.....	131
	4.5 Μεταβολές των επιπέδων λεπτίνης στους HBV και HCV ασθενείς μετά από χορήγηση θεραπείας.....	132
	4.6 Έκβαση θεραπείας ασθενών με HBV και HCV λοίμωξη.....	136
5.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	138
	Βιβλιογραφία.....	143
	Περίληψη και συμπεράσματα.....	196
	Summary and conclusions.....	200



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΙΟΓΕΝΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ.

1.1 Εισαγωγή.

Πρόκειται για φλεγμονή του ήπατος από ιούς, που συνοδεύεται από νέκρωση των ηπατοκυττάρων καθώς και κυτταρικά διηθήματα κυρίως στο πυλαίο διάστημα και τα κολποειδή με επικράτηση μονοκυττάρων (λεμφοκύτταρα και ιστοκύτταρα), ενώ σπανιότερα μπορεί να επικρατούν πολυμορφοπύρρηνα [1]. Τα σημαντικότερα αίτια των οξείων ιογενών ηπατιτίδων καθώς και οι χρόνοι επώασης και η πιθανότητα μετάπτωσης σε χρονιότητα (χρόνια ηπατίτιδα) φαίνονται στον Πίνακα 1 [1].

Πίνακας 1. Σημαντικότερα Αίτια Οξείων Ιογενών Ηπατιτίδων.

ΑΙΤΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΙΟΥ	ΕΠΩΑΣΗ	ΧΡΟΝΙΟΤΗΤΑ
Ιός της ηπατίτιδας A (HAV)	RNA	15-50 ημέρες	Όχι
Ιός της ηπατίτιδας B (HBV)	DNA	28-180 ημέρες	Ναι 35% των ενηλίκων 30% των παιδιών 90% των νεογνών
Ιός της ηπατίτιδας C (HCV)	RNA	15-160 ημέρες	Ναι >80%
Ιός της ηπατίτιδας D (HDV)	RNA Απαιτεί την παρουσία του HBV	20-140 ημέρες	Ναι Συν-λοίμωξη:2-3% Επιλοίμωξη:70-80%
Ιός της ηπατίτιδας E (HEV)	RNA	15-65 ημέρες	Όχι
Ιός της ηπατίτιδας G/GB-C (HGV/HGVC)	RNA	14-35 ημέρες	Ναι (Χρόνια αιμία, ΟΧΙ όμως χρόνια ηπατίτιδα)

Η πρώτη αναφορά στον επιδημικό ίκτερο αποδίδεται στον Ιπποκράτη. Η πρώτη αναφορά στη δυτική Ευρώπη περιέχεται σε ένα γράμμα που εγράφη το 751μ.Χ. από τον Πάπα Ζαχαρία προς τον Άγιο Βονιφάκιο, αρχιεπίσκοπο του Μείνζ (Mainz). Από τότε έχουν καταγραφεί ευάριθμες επιδημίες, ιδιαίτερα στη διάρκεια των πολέμων. Η ιογενής ηπατίτιδα ήταν ένα από τα ιατρικά

προβλήματα στον γαλλοπρωσικό πόλεμο, στον αμερικανικό εμφύλιο πόλεμο και στον Α' Παγκόσμιο Πόλεμο. Στη διάρκεια του Β' Παγκοσμίου Πολέμου παρατηρήθηκαν μεγάλες επιδημίες, ιδιαίτερα στη Μέση Ανατολή και στην Ιταλία [2].

Υπάρχουν πολλοί τύποι (Πίνακας 2). Η ηπατίτιδα Α είναι αυτοπεριοριζόμενη νόσος που μεταδίδεται με την κοπρανοστοματική οδό. Η ηπατίτιδα Β είναι νόσος που μεταδίδεται παρεντερικώς και όχι σπάνια χρονίζει. Η ηπατίτιδα D μεταδίδεται επίσης παρεντερικώς και προκαλεί νόσο μόνο παρουσία του HBV. Η ηπατίτιδα C είναι νόσος που μεταδίδεται παρεντερικώς και σε μεγάλο ποσοστό πασχόντων μεταπίπτει σε χρόνια λοίμωξη. Η ηπατίτιδα Ε μεταδίδεται με την εντερική οδό, συνήθως με το νερό και προκαλεί αυτοπεριοριζόμενη νόσο κυρίως στις υπό ανάπτυξη χώρες. Επίσης αυξάνονται οι ενδείξεις για μία άλλη ιογενή αιτία ηπατίτιδας (μη-Α,Β,С, D, E) [3-5].

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των οξείων ιογενών ηπατιτίδων Α,Β,С, D, E.

	<i>HAV</i>	<i>HBV</i>	<i>HCV</i>	<i>HDV</i>	<i>HEV</i>
Γονιδιακό υλικό	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Οικογένεια	Πικορναϊός	Hepadna	Φλαβοιοί:Pesti	Ιοειδή	Calici
Επώαση (ημέρες)	15-45	30-180	15-150	30-180	15-60
Μετάδοση	Κόπρανα,στοματική	Αιματογενής	Αιματογενής	Αιματογενής	Κόπρανα,στοματική
Οξεία προσβολή	Εξαρτάται από την ηλικία	Ήπια έως βαριά	Συνήθως ήπια	Ήπια έως βαριά	Συνήθως ήπια
Ορολογική διάγνωση	IgM αντι-HAV/B'	IgM αντι-HBc, HBsAg, HBV DNA	αντι-HCV, HCV RNA	IgM αντι-HDV	IgM αντι-HEV
Μέγιστες τιμές ALT	800-1000	1000-1500	300-800	1000-1500	800-1000
Αυξομειώσεις Πρόληψη	Όχι Εμβόλιο	Όχι Εμβόλιο	Ναι -	Όχι -	Όχι -
Θεραπεία	Συμπτωματική	Συμπτωματική	Συμπτωματική ? Αντι-ιικά	Συμπτωματική ? Αντι-ιικά	Συμπτωματική ? Αντι-ιικά

1.2. Παθολογοανατομική εικόνα.

Όλες οι μορφές της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας εκκινούν από μια βασική παθολογοανατομική εικόνα. Οι βασικές βλάβες συνίστανται σε οξεία φλεγμονή ολόκληρου του ήπατος. Η ηπατοκυτταρική νέκρωση σχετίζεται με μια λευκοκυτταρική και ιστοκυτταρική αντίδραση και διήθηση του ήπατος από τα προαναφερθέντα κύτταρα φλεγμονής. Επιπλέον εκσεσημασμένος βαθμός νεκρώσεως εντοπίζεται στη ζώνη 3, ενώ τα πυλαία διαστήματα είναι η περιοχή με τη μεγαλύτερη κυτταροβρίθεια. Τα ηπατικά κολποειδή διηθούνται από μονοκύτταρα, πολυμορφοπύρηννα και ηωσινόφιλα. Τα ηπατοκύτταρα που επιβιώνουν διατηρούν το περιεχόμενό τους σε γλυκογόνο. Λιπώδης διήθηση είναι σπάνιο φαινόμενο. Τα ηπατοκύτταρα στη ζώνη 3 ενδέχεται να εμφανίσουν ηωσινοφιλική μεταπλασία (οξεόφιλα σωματίδια), οιδηματώδη πλειομορφία και υαλοειδή εκφύλιση, ενώ ενδέχεται να συνυπάρχουν και πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα. Μερικές φορές παρατηρούνται άφθονες μιτώσεις. Σύνηθες εύρημα είναι και η υπερπλασία των χολαγγείων, ενώ σπανιότερα παρατηρούνται βλάβες αυτών [6]. Ιστολογικές αλλοιώσεις ηπατίτιδας παρατηρούνται ακόμη και πριν την εμφάνιση του ικτέρου.

Το δίκτυο της ρετικουλίνης διατηρείται συνήθως σε ικανοποιητικό βαθμό ακόμη και στη διάρκεια της πιο εκσεσημασμένης αποδιοργανώσεως της δομής του ήπατος. Συνιστά το υπόστρωμα επί του οποίου αναγεννώνται τα ηπατοκύτταρα. Τα κύτταρα της φλεγμονής εξαφανίζονται σταδιακά ενώ νεότευκτος ινώδης συνδετικός ιστός στην περιοχή της ζώνης 1 των πυλαίων διαστημάτων μπορεί να δημιουργείται για αρκετούς μήνες.

Σε μερικές περιπτώσεις η νέκρωση είναι συρρέουσα (υπομαζική) και προσβάλλει μεγάλες ομάδες γειτονικών ηπατοκυττάρων, συνήθως στη ζώνη 3.

Στη μαζική κεραυνοβόλο ηπατοκυτταρική νέκρωση προσβάλλεται ολόκληρο το ηπατικό λόβιο. Μακροσκοπικώς το ήπαρ εμφανίζει μικρότερο του συνήθους μέγεθος και οι διαστάσεις του είναι πολύ μικρότερες στους ασθενείς που καταλήγουν σύντομα μετά την έναρξη της νόσου. Είναι ωχρό και συρρικνωμένο και ο αριστερός λοβός ενδέχεται να είναι δυσανάλογα ατροφικός. Οζώδης αναγεννητική δραστηριότητα παρατηρείται στους ασθενείς που επιβιώνουν πάνω από δύο εβδομάδες. Εάν διαταμεί το ήπαρ, η επιφάνειά του εμφανίζει όψη «μοσχοκαρύου», με ερυθρές περιοχές αιμορραγίας να εναλλάσσονται με κίτρινες περιοχές νεκρώσεως. Οι περιοχές νεκρώσεως στο λειτουργικό ήπαρ είναι πάντοτε μικρότερες σε έκταση από εκείνες που παρατηρούνται σε νεκροτομικό υλικό, καθώς η αυτόλυση επιταχύνεται πολύ γρήγορα όταν υπάρχει οξεία ηπατίτιδα [7].

Εάν η νέκρωση επεκταθεί από τη ζώνη 3 στη ζώνη 1, το δικτυοενδοθηλιακό υπόστρωμα συμπύπτει και σχηματίζει ινώδη διαφράγματα. Το φαινόμενο αυτό έχει αποδοθεί με τον όρο γεφύρωση (bridging). Στην περίπτωση αυτή ενδέχεται να επακολουθήσει ο σχηματισμός ενεργών ινωδών διαφραγμάτων, αναγεννητικών όζων και κιρρώσεως. Συνηθέστερα όμως ακολουθεί ουλοποίηση (μετανεκρωτική ουλοποίηση) [7].

Η χρόνια ηπατίτιδα πρέπει σήμερα να βαθμοποιείται και να σταδιοποιείται σύμφωνα με ένα παγκόσμιο σύστημα βαθμοποίησης και σταδιοποίησης που έχει γίνει αποδεκτό από το 1981 και τροποποιήθηκε το 1995 [1]. Σύμφωνα με αυτό εκτιμάται ο βαθμός δραστηριότητας και το στάδιο

της νόσου. Ο όρος «βαθμός δραστηριότητας» αφορά την ιστολογική εκτίμηση της βαρύτητας, της ηπατοκυτταρικής νέκρωσης και της φλεγμονής (κλίμακα βαθμών: 0-18, Πίνακας 3). Με τον όρο «στάδιο» εννοούμε την έκταση της ίνωσης, τη διαταραχή της αρχιτεκτονικής και την πιθανή ανάπτυξη κίρρωσης (κλίμακα βαθμών: 0-4, Πίνακας 3).

Οι ευρέως χρησιμοποιηθέντες όροι, «χρόνια επιμένουσα» και «χρόνια ενεργός» ηπατίτιδα εγκαταλείπονται και χρησιμοποιούνται αντί αυτών οι όροι χρόνια ηπατίτιδα με ελάχιστες αλλοιώσεις, χρόνια ηπατίτιδα ήπιας, μέτριας ή έντονης δραστηριότητας, με ή χωρίς συνοδό ίνωση (ήπια, μέτρια ή έντονη) και/ή κίρρωσης [1].

Πίνακας 3. Σύστημα βαθμοποίησης και σταδιοποίησης των χρονίων ιογενών ηπατιτίδων.

Βαθμός δραστηριότητας	Περιγραφή	Βαθμός Ίνωσης	Περιγραφή
0 – 3	Χρόνια ηπατίτιδα με ελάχιστες αλλοιώσεις	0	Χωρίς Ίνωση
4 – 8	Χρόνια ηπατίτιδα ήπιας δραστηριότητας	1	Ήπια Ίνωση
9 – 12	Χρόνια ηπατίτιδα μέτριας δραστηριότητας	2	Μέτρια Ίνωση
13 – 18	Χρόνια ηπατίτιδα έντονης δραστηριότητας	3	Έντονη Ίνωση
		4	Κίρρωση

1.3. Μεταβολές σε άλλα όργανα.

Οι περιοχικοί λεμφαδένες διογκώνονται. Ο βαθμός της σπληνομεγαλίας σχετίζεται με την κυτταρική υπερπλασία και την φλεβική συμφόρηση του σπληνός. Ο μυελός των οστών εμφανίζει μέτρια υποπλασία, αλλά η ωρίμανση των κυττάρων είναι συνήθως φυσιολογική [8]. Σε ποσοστό

15% περίπου των θανατηφόρων περιπτώσεων παρατηρούνται εξελκώσεις στο πεπτικό σύστημα, ιδιαίτερα στο τυφλό.

Στον εγκέφαλο παρατηρείται οξεία, μη ειδική εκφύλιση των γαγγλιακών κυττάρων. Σε μερικές περιπτώσεις έχει περιγραφεί οξεία παγκρεατίτιδα και μυοκαρδίτιδα. Στα περισσότερα όργανα ανευρίσκονται αιμορραγίες.

1.4. Εργαστηριακή διερεύνηση.

1.4.α. Εξετάσεις ούρων και κοπράνων.

Χολερυθρίνη ανιχνεύεται στα ούρα πριν την εισβολή του ικτέρου. Το ουροχολιγόνο ανιχνεύεται επίσης στα ούρα στην όψιμη προϊκτερική φάση της νόσου. Όταν κορυφωθεί ο ίκτερος, πολύ μικρή ποσότητα φθάνει στα κόπρανα, κι έτσι το ουροχολιγόνο εξαφανίζεται. Η εκ νέου ανίχνευσή του υποδηλώνει την έναρξη της φάσεως αποκατάστασεως (λειτουργία του εντεροηπατικού κύκλου).

Ο προοδευτικός αποχρωματισμός των κοπράνων προαναγγέλλει την εισβολή του ικτέρου. Μπορεί να συνυπάρχει ήπιου βαθμού στεατόρροια. Η αποκατάσταση του φυσιολογικού χρώματος των κοπράνων προαναγγέλλει την επικείμενη ίαση [9].

1.4.β. Βιοχημικές διαταραχές.

Τα επίπεδα της ολικής χολερυθρίνης εμφανίζουν ευρείες διακυμάνσεις στον ορό. Ο βαθύς ίκτερος, γενικώς, χαρακτηρίζει την παρατεταμένη κλινική πορεία της νόσου. Η αύξηση του συνεζευγμένου κλάσματος της χολερυθρίνης

ανιχνεύεται πρώιμα, ακόμη κι όταν τα επίπεδα της ολικής χολερυθρίνης ορού κυμαίνονται εντός των φυσιολογικών ορίων [10-12].

Τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης ορού μπορεί να είναι αυξημένα (συνήθως μικρότερα του τριπλασίου των ανώτερων φυσιολογικών τιμών). Η αναλογία λευκωματίνης προς τις σφαιρίνες ορού συνήθως δεν μεταβάλλεται. Τα επίπεδα του σιδήρου και της φεριπτίνης του ορού αυξάνονται [10-12]. Τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών G και M αυξάνονται στο 1/3 περίπου των ασθενών στη διάρκεια της οξείας φάσεως [8].

Οι μετρήσεις των αμινοτρανσφερασών του ορού είναι χρήσιμες για την έγκαιρη διάγνωση, την ανίχνευση των ανικτερικών ασθενών και των λανθανουσών λοιμώξεων στην διάρκεια των επιδημιών. Τα υψηλότερα επίπεδά τους ανιχνεύονται μία ή δύο ημέρες πριν από την εισβολή του ικτέρου. Αργότερα στην πορεία της νόσου, τα επίπεδά τους μειώνονται, ακόμη κι αν η κλινική κατάσταση του ασθενούς επιδεινωθεί. Οι μετρήσεις τους δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες. Τα επίπεδά τους ενδέχεται να παραμείνουν αυξημένα μέχρι 6 μήνες και σε ασθενείς που έχουν αναρρώσει πλήρως [13]. Αν παραμείνουν αυξημένες πέραν του εξαμήνου τότε η πιθανότητα χρόνιας νόσου είναι πολύ μεγάλη.

1.4.γ. Αιματολογικές διαταραχές.

Το προϊκτερικό στάδιο χαρακτηρίζεται ορισμένες φορές από λευκοπενία, λεμφοπενία και ουδετεροπενία. Οι μεταβολές αυτές αποκαθίστανται με την εισβολή του ικτέρου. Περίπου 5-28% των ασθενών εμφανίζουν άτυπα λεμφοκύτταρα, που προσομοιάζουν με εκείνα της λοιμώδους μονοπυρήνωσης. Σπάνια επιπλοκή είναι η εκδήλωση αυτοάνοσης

αιμολυτικής αναιμίας [14]. Αιμόλυση είναι ιδιαίτερα συχνή σε ασθενείς με ένδεια G-6-PD [15].

Απλαστική αναιμία είναι πολύ σπάνια εκδήλωση. Εμφανίζεται εντός εβδομάδων ή μηνών από το οξύ επεισόδιο και είναι ιδιαίτερα βαριά και μη αναστρέψιμη. Συνήθως δεν συνδυάζεται με λοίμωξη από ιό ηπατίτιδας Α, Β ή C και ενδέχεται να οφείλεται σε κάποιον αγνώστου ταυτότητας μέχρι σήμερα μη-Α, μη-Β, μη-С τύπο ιού. Έχει αντιμετωπισθεί θεραπευτικώς με μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Παράταση του χρόνου προθρομβίνης παρατηρείται στις πιο βαριές περιπτώσεις και δεν αποκαθίσταται τελείως στα φυσιολογικά όρια με χορήγηση βιταμίνης K.

Η ταχύτητα καθιζήσεως των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) είναι αυξημένη στην προϊκτερική φάση, επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα με την εμφάνιση του ικτέρου και αυξάνεται ξανά με την ύφεση του ικτέρου. Επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα με την ανάρρωση του ασθενούς [10-12].

1.4.δ. Βιοψία ήπατος με λεπτή βελόνα.

Σπανίως ενδείκνυται στην οξεία φάση της νόσου. Ενδέχεται να χρειασθεί σε σπάνιες περιπτώσεις σε ηλικιωμένους ασθενείς, για να γίνει διαφορική διάγνωση μεταξύ φαρμακευτικού ικτέρου και εξωηπατικής ή άλλης μορφής χολοστάσεως. Μπορεί να εκτελεσθεί για να διαγνωσθεί η παρουσία και ο τύπος των χρόνιων επιπλοκών, αλλά δεν πρέπει να διενεργείται ενωρίτερα από 6 μήνες από το οξύ επεισόδιο, καθώς η διάκριση της

ιστολογικής εικόνας της φυσιολογικής αποκατάστασης από τη χρόνια ηπατίτιδα ενδέχεται να είναι αδύνατη.

1.5. Διαφορική διάγνωση.

Στο προϊκτερικό στάδιο, η ιογενής ηπατίτιδα μπορεί να εκληφθεί ως οποιαδήποτε λοιμώδης νόσος, οξεία χειρουργική κοιλία, ιδιαίτερα οξεία σκωληκοειδίτιδα καθώς και ως οξεία γαστρεντερίτιδα. Η ανίχνευση χολερυθρίνης στα ούρα, το διογκωμένο ευαίσθητο ήπαρ και η αύξηση των τιμών των αμινοτρανσφερασών στον ορό είναι τα πιο υποβοηθητικά διαγνωστικά σημεία και ευρήματα. Από διαγνωστική άποψη τεράστια είναι η σημασία των ορολογικών ιολογικών δεικτών.

Στο ικτερικό στάδιο η διαφορική διάγνωση πρέπει να συμπεριλάβει τη χειρουργική χολόσταση.

Η διαφορική διάγνωση της ιογενούς ηπατίτιδας από τις φαρμακευτικές αντιδράσεις στηρίζεται κυρίως στη λήψη ιστορικού.

Η βιοψία ήπατος με βελόνα έχει πολύτιμη διαγνωστική αξία στις προβληματικές περιπτώσεις. Η καταφυγή σε ερευνητική λαπαροτομία για διαγνωστικούς λόγους σπανιότατα απαιτείται και είναι συνήθως καταστροφική.

Στο μεθικτερικό στάδιο, η εκτέλεση των συνήθων εργαστηριακών εξετάσεων για τη διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας θέτουν συνήθως τη διάγνωση. Η βιοψία ήπατος με λεπτή βελόνα, βοηθά στις χρονίζουσες περιπτώσεις.

1.6. Πρόγνωση.

Η πρόγνωση είναι αρκετά καλή αφού οι περισσότεροι ασθενείς αναρρώνουν πλήρως το αργότερο σε 6 μήνες. Ένα σημαντικό ποσοστό όμως, που ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο του ιού (0-85%), θα μεταπέσει σε χρόνια νόσο. Οι ασθενείς αυτοί αποτελούν και το μεγαλύτερο πρόβλημα από πλευράς δημόσιας υγείας αφού, στην πλειονότητά τους είναι ασυμπτωματικοί, αλλά ταυτόχρονα μολυσματικοί διαιωνίζοντας έτσι το πρόβλημα.

Η λοίμωξη από τον HBV θεωρείται ότι έχει τη μεγαλύτερη θνητότητα. Σε μελέτη 1675 περιπτώσεων σε ομάδα νοσοκομείων της Βοστώνης, ο ένας στους 8 πάσχοντες από ηπατίτιδα από μετάγγιση (B και C) απεβίωσε, ενώ μόνο ένας στους 200 ασθενείς κατέληξε εξαιτίας νόσου από ιό A. Επειδή πολλές ανικτερικές μορφές δεν συμπεριλαμβάνονται στις στατιστικές αναλύσεις η συνολική θνητότητα είναι αναμφίβολα πολύ χαμηλότερη.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η ηπατίτιδα μη-A, μη-B (τώρα γνωστή ως HCV λοίμωξη), φαίνεται να έχει τη χειρότερη πρόγνωση [16].

Τη χειρότερη πρόγνωση εμφανίζουν ηλικιωμένοι ασθενείς ή ασθενείς με κακή γενική κατάσταση υγείας. Η κεραυνοβόλος ηπατίτιδα είναι σπάνια σε ασθενείς με ηλικία μικρότερη των 15 ετών. Η επιβίωση είναι ίδια σε άρρενες και θήλεις ασθενείς.

1.7. Πρόληψη.

Η υποχρεωτική δήλωση των κρουσμάτων οδήγησε σε πιο έγκαιρη ανίχνευση και ταυτοποίηση των τρόπων μετάδοσης των ιών που προκαλούν ιογενή ηπατίτιδα, π.χ. η μόλυνση της τροφής ή του νερού, η σεξουαλική μετάδοση ή η ύπαρξη φορέων μεταξύ αιμοδοτών.

1.7.α. Πρόληψη από τον HAV.

Ο ιός απεκκρίνεται στα κόπρανα για δύο περίπου εβδομάδες πριν την εισβολή του ικτέρου. Ο ανικτερικός ασθενής μπορεί να απεκκρίνει τον ιό για την ίδια χρονική περίοδο. Συνεπώς ο ιός διαχέεται στο περιβάλλον, πριν αναγνωρισθεί η νόσος. Για το λόγο αυτό, η απομόνωση των ασθενών και των ατόμων που έχουν έρθει σε επαφή μαζί τους δεν αναμένεται να επηρεάσει σημαντικά την εξάπλωση της λοίμωξης από τον HAV [7].

Ο HAV είναι σχετικώς ανθεκτικός στην αδρανοποίηση με θέρμανση, αιθέρα ή οξύ αλλά αδρανοποιείται με φορμαλδεΐδη σε αραιώση 1:4000 στους 37° για 72 h, με χλωρίνη 1 ppm για 30 min ή με ακτινοβολία μικροκυμάτων.

Η υπεράνοσος ανοσοσφαιρίνη ορού (ISG) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη βραχύχρονη (περίπου 6 μηνών) προφύλαξη. Η αποτελεσματικότητά της εξαρτάται από την περιεχόμενη ποσότητα αντισώματος και, επομένως, την προέλευση του πλάσματος. Η χρήση της έχει αντικατασταθεί σε μεγάλο βαθμό από το εμβόλιο.

Το εμβόλιο που παρασκευάζεται από σωματίδια του ιού, που λαμβάνονται με καλλιέργεια και αδρανοποιούνται με φορμαλδεΐδη, έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας, είναι ασφαλές και ανοσογόνο [17]. Η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι ήπια καυσαλγία στο βραχίονα. Χορηγείται απλή δόση 1 ml εμβολίου και αναμνηστική δόση 6-12 μήνες αργότερα. Η απλή πρώτη δόση προσφέρει ταχεία προστασία σε 15 ημέρες που διαρκεί για ένα έτος. Αν χορηγηθεί αναμνηστική δόση, το 95% των εμβολιασθέντων αναπτύσσουν αντισώματα στον ορό και η ανοσία διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα [18].

1.7.β. Πρόληψη από τον HBV.

Η ανοσοσφαιρίνη κατά της ηπατίτιδας Β (HBIG) είναι μια ειδική υπεράνοση σφαιρίνη του ορού με μεγάλο τίτλο αντισωμάτων. Είναι αποτελεσματική στην παθητική ανοσοποίηση έναντι του HBV αν χορηγηθεί προφυλακτικώς ή εντός ωρών από τη λοίμωξη [19]. Το εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β θα πρέπει πάντα να χορηγείται μαζί με την HBIG, όταν το άτομο εκτίθεται σε αυξημένο κίνδυνο μόλυνσεως, όπως σε σεξουαλικούς συντρόφους ασθενών με οξεία λοίμωξη, σε νεογνά από μητέρες θετικές για το HBsAg [20], και σε θύματα της παρεντερικής εκθέσεως (με νυγμό βελόνας) σε αίμα θετικό για HBsAg.

Τα εμβόλια παρασκευάζονται από τη μη λοιμογόνο εξωτερική κάψα του ιού (HBsAg). Το εμβόλιο που παρασκευάστηκε από πλάσμα προέρχεται από το πλάσμα φορέων του HBV. Είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό για την πρόληψη της ηπατίτιδας Β σε ομάδες αυξημένου κινδύνου και είναι απολύτως ασφαλές. Το ίδιο αποτελεσματικά και ασφαλή είναι και τα νεότερα ανασυνδυασμένα εμβόλια.

Τα εμβόλια κατά της ηπατίτιδας Β προστατεύουν αποτελεσματικά από τη νόσο σε ενεργητικούς και παθητικούς ομοφυλόφιλους [21], σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς [22], σε ασθενείς με σύνδρομο Down και άλλους ασθενείς με διανοητική καθυστέρηση [23], σε εργαζόμενους στις υπηρεσίες υγείας [24], σε νεογνά μητέρων με θετικό HBsAg [20, 25] και σε άτομα με αυξημένη πιθανότητα περιγεννητικής ή οριζόντιας μετάδοσης της λοίμωξης [26].

Σε υγιή ενήλικα άτομα το ανασυνδυασμένο εμβόλιο χορηγείται στη δόση των 10 ή 20μg ενδομυϊκώς σε χρόνο 0 και μετά 1 μήνα, ενώ

αναμνηστική δόση χορηγείται στους 6 μήνες. Στα παιδιά οι δόσεις των εμβολίων είναι μειωμένες (5-10μg) αλλά το χρονοδιάγραμμα του εμβολιασμού είναι το ίδιο. Το σχήμα αυτό οδηγεί στην παραγωγή επαρκούς ποσότητας αντισωμάτων σε τουλάχιστον 94% των εμβολιασμένων. Το εμβόλιο χορηγείται συνήθως υποδόρια ή ενδομυϊκώς στο βραχίονα. Η ενδοδερμική χορήγησή του είναι αποτελεσματική αν και ο τίτλος των αντισωμάτων δεν είναι τόσο υψηλός όσο με την ενδομυϊκή χορήγηση [27].

1.7.γ. Πρόληψη από τον HCV.

Ο έλεγχος των αιμοδοτών για αντι-HCV έχει μειώσει τη συχνότητα της ηπατίτιδας από μετάγγιση όπως άλλωστε και η μείωση της χρήσεως κοινών συρίγγων και βελονών. Εμβόλια είναι δύσκολο να παρασκευασθούν καθώς τα επίπεδα της ιαιμίας είναι χαμηλά, ενώ σημαντικά εμπόδια αποτελούν η μεγάλη ετερογένεια του ιού και η αδυναμία μας να ανιχνεύσουμε κάποιο εξουδετερωτικό αντίσωμα. Η εξαιρετικά καλά διατηρημένη 5-μη κωδικογραφούσα περιοχή είναι μεν χρήσιμη για την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης αλλά όχι για την παραγωγή εμβολίου. Χρειάζεται να ανιχνευθεί μια κρίσιμη, διατηρημένη ακέραια παρά την εξέλιξη του ιού περιοχή, που να κωδικογραφεί τις γενετικές πληροφορίες για τη σύνθεση αντιγόνου, που μπορεί να ελκύει ευρέος φάσματος ανοσολογικές αποκρίσεις. Απαιτούνται επίσης πειραματικά πρότυπα για τον πολλαπλασιασμό του ιού, προκειμένου να διευκολυνθούν οι έρευνες της διασταυρωμένης αδρανοποίησης διαφορετικών στελεχών του HCV. Εμβόλια βασισμένα σε αντιγόνα της κάψας του ιού έχουν δοκιμασθεί σε χιμπατζήδες, αλλά δεν φαίνεται να παρέχουν ανοσία έναντι ετερόλογης ή ομόλογης λοιμώξεως από τον HCV [7, 28].

Μια άλλη μελέτη εμβολίου σε χιμπατζήδες απέβη άκαρπη, εξαιτίας της χρήσεως μεγάλων δόσεων ανασυνδυασμένων ιϊκών πρωτεϊνών, που από πρακτική άποψη δεν θα ήταν δυνατό να διατεθούν για ευρεία χρήση [29]. Επιπλέον το εμβόλιο περιείχε μικρό ποσοστό ιού και εκτελέστηκε κατά το χρόνο που αναμενόταν η κορύφωση των επιπέδων του αντισώματος. Η διάρκεια της ανοσοαποκρίσεως είναι ακαθόριστη.

Έτσι η πρόληψη κατά του HCV βασίζεται κυρίως στα πρωτογενή μέτρα (γενικά μέτρα προφύλαξης), τα σημαντικότερα από τα οποία περιλαμβάνουν τη χρήση γαντιών σε οποιαδήποτε αιματηρή ιατρική πράξη, την άριστη αποστείρωση χειρουργικών, οδοντιατρικών και ενδοσκοπικών εργαλείων, την προσεκτική επιλογή των αιμοδοτών, τον εκτενή εργαστηριακό έλεγχο από τις Αιμοδοσίες με σύγχρονες μεθόδους ανίχνευσης, τη χρήση συριγγών μιας χρήσης, την ενημέρωση του ιατρικού, οδοντιατρικού και παραϊατρικού προσωπικού και τον υποχρεωτικό προγεννητικό έλεγχο όλων των εγκύων.

1.7.δ. Πρόληψη από τον HDV.

Ο εμβολιασμός κατά του HBV ανοσοποιεί τον εμβολιαζόμενο έναντι του ιού (HBV) και συγχρόνως τον προστατεύει από τη λοίμωξη από τον HDV. Όσοι ασθενείς είναι πιθανό να μολυνθούν από τον HDV πρέπει να ενθαρρύνονται να εμβολιασθούν κατά της ηπατίτιδας Β. Φορείς της ηπατίτιδας Β θα πρέπει να εκπαιδεύονται ως προς τους κινδύνους μόλυνσεως από τον HDV εάν συνεχίζουν να κάνουν ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών [7].

1.7.ε. Πρόληψη από τον HEV.

Η πρόληψη από τον HEV επιτυγχάνεται με καθαρισμό του ύδατος, βελτίωση των υγειονομικών συνθηκών και με εκπαίδευση στα μέτρα ατομικής υγιεινής. Ίσως επιτευχθεί στο μέλλον η παρασκευή εμβολίου επειδή υπάρχει ένας κοινός γονότυπος [7]. Προσοχή συνίσταται στις έγκυες, όπου θα πρέπει να τονίζεται από τους γυναικολόγους η αποφυγή ταξιδιών (ιδιαίτερα στο τρίτο τρίμηνο) σε ενδημικές περιοχές αφού έως τώρα, δεν έχει παρασκευαστεί ασφαλές εμβόλιο κατά του HEV και η ενδεχόμενη νόσηση στη διάρκεια της εγκυμοσύνης χαρακτηρίζεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα τόσο της εγκύου όσο και του εμβρύου [1].

1.8. Θεραπεία.

Η συμβολή της θεραπείας στην πορεία και έκβαση της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας είναι ελάχιστη έως μηδενική. Η θεραπεία έχει πολύ μικρές δυνατότητες να μεταβάλλει την πορεία της νόσου. Συνιστάται γενικά ανάπαυση μέχρι την αποδρομή του ικτέρου. Παραδοσιακά τα μέτρα αυτά επιβάλλονται μέχρις ότου ο ασθενής γίνει ανικτερικός. Η παραδοσιακή υπολιπιδαιμική και ταυτόχρονα πλούσια σε υδατάνθρακες δίαιτα δεν έχει επιστημονικό όφελος για τον ασθενή. Δεν χρειάζεται προσθήκη βιταμινών, αμινοξέων ή λιποτροφικών παραγόντων. Η δίαιτα πρέπει να είναι ελεύθερη. Οι πρωτεΐνες πρέπει να μειώνονται μόνο στους βαριά ασθενείς δηλ. σε εκείνους που έχουν ενδείξεις ότι επίκειται ή βρίσκονται ήδη σε ηπατική εγκεφαλοπάθεια.

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν έχει κανένα όφελος αφού δεν μεταβάλλει τον βαθμό της ηπατικής νέκρωσης, δεν επιταχύνει την επούλωση

και δεν βοηθά στην απόκτηση ανοσίας. Αντίθετα μπορεί να αποβεί μοιραία για τον ασθενή (εξαίρεση αποτελεί ίσως η παρατεταμένη χολόσταση μετά από οξεία λοίμωξη από τον HAV) [30]. Σήμερα εξαίρεση στη χορήγηση ειδικής θεραπείας σε περιπτώσεις οξείας ιογενούς ηπατίτιδας αποτελεί η οξεία λοίμωξη από τον HCV. Στις περιπτώσεις αυτές η άμεση (εντός τριμήνου) χορήγηση α-ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης φαίνεται να μειώνει δραματικά το ποσοστό μετάπτωσης σε χρονιότητα από 80% στο 3-5% [31].

1.9. Παρακολούθηση.

Νοσοκομειακή νοσηλεία χρειάζονται μόνο οι ασθενείς με διαταραχές πήξης (παράταση του χρόνου προθρομβίνης >3 sec σε σχέση με του μάρτυρα), υπολευκωματαιμία (<3 g/dl) ή τέλος εκείνοι που παρουσιάζουν πολλαπλούς εμετούς ανεξάρτητα από τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών και της χολερυθρίνης. Μετά την ανάρρωση συνίσταται πλήρης αποχή από το οινόπνευμα (6-12 μήνες). Η διαίτα είναι ελεύθερη. Κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση θα πρέπει να γίνεται 3-4 εβδομάδες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο ή την ανάρρωση στο σπίτι. Αν παραμείνουν διαταραχές των ηπατικών ενζύμων (κυρίως των αμινοτρανσφερασών) τότε συνιστάται μηνιαία εκτίμηση μέχρι συμπλήρωσης εξαμήνου και σε επιμονή των παθολογικών τιμών, παραπομπή σε ειδικό ηπατολογικό κέντρο [1, 7].

Ειδική έμφαση πρέπει να δίνεται στην υποτροπή του ικτέρου και στο μέγεθος του ήπατος και του σπληνός. Στον εργαστηριακό έλεγχο πρέπει να συμπεριλαμβάνονται η χολερυθρίνη ορού, οι αμινοτρανσφεράσες και οι δείκτες ηπατίτιδας B και C αν ήταν αρχικώς θετικοί.

2. ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β (HBV).

Το 1965, οι Blumberg και συνεργάτες στη Φιλαδέλφεια απομόνωσαν ένα αντίσωμα σε δύο αιμορροφιλικούς ασθενείς με ιστορικό πολλών μεταγγίσεων, το οποίο αντιδρούσε με αντιγόνο ενός μεμονωμένου ορού από σύνολο ορών, που οι ερευνητές διέθεταν, το οποίο προερχόταν από Αυστραλό ιθαγενή [32]. Αργότερα το ίδιο αντιγόνο ανιχνεύθηκε σε ασθενείς με ιογενή ηπατίτιδα. Επειδή το αντιγόνο ανακαλύφθηκε στον ορό ασθενούς από την Αυστραλία ονομάστηκε «Αυστραλιανό αντιγόνο». Το 1977 ο Blumberg για την ανακάλυψή του αυτή τιμήθηκε με το βραβείο Nobel. Σήμερα, είναι γνωστό ότι το Αυστραλιανό αντιγόνο είναι η επιφάνεια του HBV και ονομάζεται αντιγόνο επιφανείας του HBV (HBsAg).

Ο HBV (42nm) δεν είναι κυτταροπαθογόνος και ανήκει στους hepadna ιούς (DNA ιοί που προσβάλλουν εκτός από τον άνθρωπο, το χιμπατζή, τα τρωκτικά woodhucks, ένα είδος σκιούρων και τα παπάκια του Πεκίνου). Ο ιός φέρει εξωτερικό περίβλημα, το οποίο αποτελείται από το HBsAg και πυρηνοκαψίδιο που περιέχει το μερικά διπλής έλικας DNA του ιού και την DNA πολυμεράση. Το DNA του ιού έχει μοριακό βάρος $1,8-2,3 \times 10.000.000$. Ως προς τη δομή το DNA απαρτίζεται από δύο κυκλοτερείς έλικες. Έχει μήκος 3200 νουκλεοτιδίων περίπου και έχει ένα χάσμα απλής έλικας μήκους 600-2100 νουκλεοτιδίων. Φαίνεται ότι το χάσμα αυτό «επισκευάζεται» από την DNA πολυμεράση. Ο πυρήνας περιέχει το αντιγόνο του πυρήνα (HBcAg) και

ένα επιπρόσθετο αντιγόνο, που ονομάζεται «e» (HBeAg) και είναι πρωτεϊνική υπομονάδα του πυρήνα [1, 7].

Το γονιδίωμα του HBV περιέχει 4 αλληλοεπικαλυπτόμενα ανοικτά πλαίσια ανάγνωσης (open reading frames): (α) το S, για το επιφανειακό ή γονίδιο του περιβλήματος, (β) το C για το πυρηνικό γονίδιο, (γ) το X για το X γονίδιο και (δ) το P για το γονίδιο της DNA πολυμεράσης. Τα παραπάνω γονίδια κωδικογραφούν στο σύνολο 7 δομικές και μη δομικές πρωτεΐνες του ιού.

Το γονίδιο S κωδικογραφεί τις γενετικές πληροφορίες για το πολυπεπτίδιο του HBsAg. Η προ-S1 (προ-επιφανειακή-1) περιοχή εμπλέκεται στην αναγνώριση του ιού από τους υποδοχείς του ηπατοκυττάρου. Η αναγνώριση αυτή διεγείρει την παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αντι-προ-S1), που μπορεί να ανιχνευθούν στην οξεία ηπατίτιδα Β. Κάποια διαταραχή της ως άνω περιοχής ενδέχεται να συμμετέχει στην εξέλιξη προς χρόνια ηπατίτιδα Β, επειδή επιτρέπει την συνεχή αναμόλυνση των ηπατοκυττάρων από κυκλοφορούντα σωματίδια του ιού [33]. Τα επίπεδα του αντιγόνου προ-S1 στον ορό σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό του HBV και ενδέχεται να χρησιμεύσουν στην κλινική εκτίμηση της χρόνιας ιογενούς λοίμωξης [34]. Η προ-S2 περιοχή έχει παρόμοια δομή [35].

Το γονίδιο C κωδικογραφεί τις γενετικές πληροφορίες για τη βιοσύνθεση μιας πυρηνοκαψιδικής πρωτεΐνης, που φέρει το HBcAg. Το πυρηνικό γονίδιο εκτός από τον αντιγονικό επίτοπο HBcAg, κωδικογραφεί από τη λεγόμενη προπυρηνική περιοχή (pre-core) και το HBeAg, που αποτελεί δείκτη μολυσματικότητας και ενεργού πολλαπλασιασμού του ιού.

Επιλέον η θέση αυτή του γονιδιώματος του HBV (pre-core) αποτελεί εκείνη στην οποία γίνονται οι σημαντικότερες μεταλλαγές του ιού.

Το γονίδιο P κωδικογραφεί τις γενετικές πληροφορίες για τη βιοσύνθεση μιας μικροσκοπικής πολυμεράσης του DNA, η οποία λειτουργεί και ως αντίθετη μεταγραφάση (reverse transcriptase), αντιγράφοντας ένα αρχικό RNA προγονιδίωμα του HBV σε μονής έλικας DNA. Στη συνέχεια λειτουργεί ως κανονική DNA πολυμεράση μετατρέποντάς το σε διπλής έλικας.

Το γονίδιο X κωδικογραφεί τις γενετικές πληροφορίες για μια πρωτεΐνη που ενεργοποιεί τη λειτουργία της μεταγραφής και σχετίζεται πιθανώς με τον ιικό πολλαπλασιασμό. Κωδικογραφεί μια ή περισσότερες πρωτεΐνες (HBxAg), οι οποίες φαίνεται να ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων του ιού και τον ιικό πολλαπλασιασμό του, δρώντας με μηχανισμούς «μεταγραφικής διενεργοποίησης» (transcriptional transactivators), ενώ ενδέχεται να αποτελούν και προαγωγείς (promoters) που εμπλέκονται στην παθογένεια του ηπατοκυτταρικού καρκίνου [7].

2.1. Ορολογική διάγνωση της HBV λοίμωξης.

Το HBsAg εμφανίζεται στον ορό περίπου 6 εβδομάδες μετά από τη μόλυνση και συνήθως έχει εξαφανισθεί μέχρι τους 3 μήνες σε ασθενείς που αναρρώνουν από τη νόσο. Η παραμονή του για πλέον των 6 μηνών δηλώνει χρόνια φορία.

Το αντι-HBs εμφανίζεται όψιμα, περίπου 3 μήνες μετά την εισβολή και παραμένει. Τα επίπεδα ορού του αντι-HBs σπανίως είναι υψηλά και 10-15% των ασθενών με οξεία λοίμωξη από τον HBV ουδέποτε παράγουν το

αντίσωμα αυτό. Στο παρελθόν, εθεωρείτο αδύνατη η σύγχρονη ανίχνευση των HBsAg και αντι-HBs. Εντούτοις, περίπου το 1/3 των φορέων του HBsAg μπορεί να έχουν επίσης αντί-HBs. Ο μηχανισμός είναι ασαφής αλλά έχει αποδοθεί στη σύγχρονη λοίμωξη από διαφορετικούς υποτύπους του ιού.

Το HBeAg συσχετίζεται με τον ενεργό πολλαπλασιασμό και την υψηλή λοιμογόνο δράση του ιού. Εμφανίζεται παροδικώς στη διάρκεια της οξείας προσβολής. Η διάρκεια της παρουσίας του είναι βραχύτερη από αυτή του HBsAg. Η παραμονή του για πλέον των 10 εβδομάδων συνηγορεί ισχυρά για την εξέλιξη της λοιμώξεως προς χρονιότητα.

Το αντι-HBe είναι δείκτης σχετικώς χαμηλής λοιμογόνου δράσεως. Η εμφάνιση του αντι-HBe σε συνδυασμό με την εξαφάνιση του HBsAg, είναι ισχυρή ένδειξη ότι ο ασθενής θα αναρρώσει τελείως. Στη χώρα μας η παρουσία του σε περιπτώσεις χρόνιας φορίας του HBV σχετίζεται με την παρουσία της λεγόμενης χρόνιας αντι-HBe θετικής ηπατίτιδας Β που οφείλεται στην επιλογή στελεχών του HBV, που παρουσιάζουν σημειακή μεταλλαγή (θέση 1896) στην προπυρηνική περιοχή. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία κωδικονίου λήξης, τη διακοπή της μετάφρασης και έκκρισης της πρωτεΐνης e του HBV (HBeAg).

Το HBcAg δεν ανιχνεύεται στον ορό αλλά μόνο στον ηπατικό ιστό. Το αντίσωμα κατά του HBcAg (αντι-HBc) ανιχνεύεται στον ορό. Αυξημένοι τίτλοι του IgM-αντι-HBc χαρακτηρίζουν την οξεία ιογενή ηπατίτιδα Β, καθώς και τις οξείες εξάρσεις της χρόνιας νόσου [36]. Το αντίσωμα αυτό μπορεί να ανιχνευθεί ενώ το HBsAg έχει προηγουμένως καθαρθεί από τον ορό. Αυτό παρατηρείται όντως στο 5-6% των περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας Β και απαντάται ιδιαίτερα στην κεραυνοβόλο μορφή της νόσου [37]. Αντι-HBc IgG

κλάσης παρατηρείται στις περιπτώσεις φυσικής ανοσίας (πάντα μαζί με αντι-HBs) ή σε χρόνια νόσο. Σπάνια μπορεί να ανιχνευθεί IgG αντι-HBc ως μοναδικός ορολογικός δείκτης HBV λοίμωξης. Η σημασία αυτού του ευρήματος παραμένει ασαφής. Μπορεί να χαρακτηρίζει την όψιμη φάση μιας οξείας προσβολής ή την παρουσία χρονιότητας (αδυναμία ανίχνευσης του HBsAg). Σε ομάδες χαμηλού κινδύνου όπως οι αιμοδότες, η παρουσία αντι-HBc ως μοναδικού δείκτη, φαίνεται να αποτελεί ψευδώς θετικό αποτέλεσμα [38]. Αντίθετα σε υψηλού κινδύνου ομάδες μπορεί να υποκρύπτει λανθάνουσα λοίμωξη (occult HBV infection) [39].

Το HBV-DNA είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης του ιϊκού πολλαπλασιασμού. Ανιχνεύεται με διάφορες τεχνικές όπως η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR), η μέθοδος μπλοκαρίσματος υβριδίων και η τεχνική του διακλαδιζόμενου DNA (bDNA) [40]. Η ανίχνευση του HBV-DNA στον ορό αποτελεί πολύ καλό δείκτη του επιπέδου της ιαιμίας, συσχετίζεται συνήθως με τα επίπεδα των αμινοτρανφερασών του ορού και βαίνει παράλληλα με την παρουσία του HBsAg στον ορό [41]. Ασθενείς με το μεταλλαγμένο στην προπυρηνική περιοχή στέλεχος του ιού, έχουν όπως προαναφέρθηκε αρνητικό το HBeAg, θετικό το αντι-HBe και χαρακτηρίζονται από σημαντικό βαθμού διακυμάνσεις των επιπέδων του HBV-DNA.

2.2. Επιδημιολογία και τρόποι μετάδοσής του HBV.

Η νόσος μεταδίδεται παρεντερικώς ή με στενή, συχνά σεξουαλική, επαφή ή διαδερμικά, είτε άμεσα (π.χ. μετάγγιση μολυσμένου αίματος ή παραγώγων αυτού), είτε έμμεσα μετά από επαφή με μολυσμένο αίμα ή άλλα

βιολογικά υγρά ή με χρήση κοινών συσκευών (π.χ. ξυραφάκια, οδοντόβουρτσες, κοινές σύριγγες, μη καλά αποστειρωμένα χειρουργικά ή οδοντιατρικά εργαλεία, κ.λ.π.). Άλλος σημαντικός τρόπος μετάδοσης είναι η κάθετη μετάδοση από μητέρα φορέα στο νεογνό, κατά τη διάρκεια του τοκετού ή πολύ πιο πιθανά κατά την περιγεννητική περίοδο [1, 7].

Η συχνότητα των φορέων του HBsAg ποικίλλει στον κόσμο, από 0,1-0,2% στη Βρετανία, τις ΗΠΑ και τη Σκανδιναβία, σε πάνω από 3% στην Ελλάδα και τη Νότια Ιταλία και ακόμη μέχρι 10-15% στην Αφρική και την Άπω Ανατολή. Εάν προσδιοριστούν τα αντι-HBc και αντι-HBs τότε η συχνότητα της εκθέσεως στον HBV σε οποιαδήποτε κοινότητα είναι πολύ υψηλότερη. Η φορία του HBsAg είναι ακόμα υψηλότερη σε μερικές απομονωμένες κοινότητες: 45% στους Εσκιμώους της Αλάσκας [26] και 85% στους Αυστραλούς ιθαγενείς.

Παγκοσμίως συμβαίνουν 2.000.000 θάνατοι/έτος (πηγή: Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, ΠΟΥ) που οφείλονται περισσότερο στις μακροχρόνιες επιπλοκές της χρόνιας ηπατίτιδας Β (κίρρωση, πυλαία υπέρταση, ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος), παρά στις πρώιμες επιπλοκές της οξείας ηπατίτιδας Β [42]. Ο HBV αποτελεί τη δεύτερη, μετά το κάπνισμα συχνότερη αιτία καρκινογένεσης (80% των ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων σχετίζονται με τον HBV).

Στις ομάδες υψηλού κινδύνου για λοίμωξη από τον HBV περιλαμβάνονται οι αιμορροφιλικοί, πολυμεταγγιζόμενοι και χρονίως αιμοκαθαιρόμενοι, ενδοφλέβιοι χρήστες τοξικών ουσιών, αλκοολικοί, μεταμοσχευθέντες, άτομα χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, άτομα με πολλαπλές (αιματηρές) οδοντιατρικές εργασίες, ετεροφυλόφιλοι με

πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους, ομοφυλόφιλοι και ερωτικοί σύντροφοι φορέων του ιού, μέλη οικογενειών φορέων του ιού, νεογνά θετικών μητέρων, εργαζόμενοι στα επαγγέλματα υγείας, προσωπικό των φυλακών και άλλων σωφρονιστικών ιδρυμάτων, ιδρυματικοί ασθενείς καθώς και μειονοτικοί πληθυσμοί.

Η χώρα μας παρουσιάζει ενδιάμεση ενδημικότητα λοίμωξης από τον HBV, δηλαδή συχνότητα HBsAg: 2-7% και συχνότητα δεικτών προηγούμενης λοίμωξης (αντι-HBs και αντι-HBc) 20-60% [1, 43] (Πίνακας 4). Εντούτοις, στον αιμοδοτικό πληθυσμό φαίνεται την τελευταία εικοσαετία να υπάρχει σαφής μείωση του επιπολασμού του HBsAg [38, 44-46].

Πίνακας 4. Ενδημικότητα της HBV λοίμωξης.

Επιπολασμός	Χαμηλή	Ενδιάμεση	Υψηλή
HBsAg	< 2%	2-7 %	8-15 %
Anti HBs	<20%	20-60 %	>60%
Χώρες	Δυτ. Ευρώπη ΗΠΑ Αυστραλία	Αν. Ευρώπη Μεσόγειος Ν.Αφρική Μ. Ανατολή	Ν.Α.Ασία Κίνα Αφρική Ν. Αμερική

Σε περιοχές με υψηλή συχνότητα φορέων, η λοίμωξη μεταδίδεται κυρίως κάθετα από τη μητέρα στο νεογνό. Η λοίμωξη δεν μεταδίδεται συνήθως μέσω της ομφαλικής φλέβας, αλλά από τη μητέρα κατά τον τοκετό καθώς και μετά τον τοκετό λόγω της στενής επαφής της με το βρέφος. Αν δεν γίνουν τα απαραίτητα προφυλακτικά μέτρα (χορήγηση ειδικής

ανοσοσφαιρίνης κατά του HBV και πρώτη δόση εμβολίου κατά του HBV) αμέσως μετά τον τοκετό, τότε εμφανίζεται αντιγοναιμία στο νεογνό στους 2 πρώτους μήνες μετά τον τοκετό η οποία συνήθως παραμένει (χρονιότητα) [47]. Εκτός από την κάθετη ή περιγεννητική μετάδοση σε περιοχές μεγάλης ενδημικότητας της νόσου, όπως η Αφρική, η Άπω Ανατολή, καθώς και η Ελλάδα την περίοδο 1940-1980, η μετάδοση φαίνεται να συμβαίνει και οριζόντια μετά από χρήση αντικειμένων προσωπικής καθαριότητας που μοιράζονται διάφορα άτομα, όπως οδοντόβουρτσες, ξυραφάκια, και/ή χρήση ενέσεων με σύριγγες κοινής χρήσης [48]. Το παιδί είναι δυνατό να μολυνθεί κατά την προσχολική ηλικία σε βρεφονηπιακούς σταθμούς μετά από επαφή με βλεννογόνους ή τραύματα παιδιών φορέων του ιού. Σε αυξημένο κίνδυνο βρίσκονται επίσης και οι σεξουαλικοί σύντροφοι μέσα στην ίδια την οικογένεια [49].

Η συχνότητα λοιμώξεων μεταξύ των ομοφυλοφίλων σχετίζεται με τη διάρκεια της ομοφυλοφυλικής δραστηριότητας, τον αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων και της πρωκτικής συνουσίας [50].

Η παρεντερική μετάδοση της λοιμώξεως μπορεί να γίνει μέσω μη αποστειρωμένων χειρουργικών ή ενδοσκοπικών οργάνων οδοντιάτρων, πνευμονολόγων, γαστρεντερολόγων, κ.λ.π., καθαρισμών των ώτων και περιποιήσεως των ονύχων, νευρολογικής εξετάσεως (χρήση βελόνης πολλαπλής χρήσης), προφυλακτικών εμβολιασμών (χρήση βελόνης πολλαπλής χρήσης), υποδορίων ενέσεων, βελονισμών και τατουάζ [1].

Οι χρήστες τοξικών ουσιών μολύνονται μέσω των κοινής χρήσεως συριγγών. Το νοσηλευτικό προσωπικό που έρχεται σ' επαφή με τους ασθενείς, και ειδικώς με βιολογικά υγρά αυτών, συνήθως εμφανίζει

υψηλότερο ποσοστό φορέας από αυτόν του γενικού πληθυσμού. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για το προσωπικό των Μονάδων Τεχνητού Νεφρού και των Ογκολογικών Μονάδων. Οι ασθενείς είναι ανοσοκατασταλμένοι και όταν μολυνθούν από τον ιό γίνονται συχνά χρόνιοι φορείς. Όσοι φροντίζουν τους ασθενείς μπορεί να μολυνθούν μέσω της παρεντερικής επαφής με αίμα ή άλλα βιολογικά υγρά όπως π.χ. μετά από νυγμό με βελόνα ή μέσω λύσεως της συνέχειας του δέρματος. Σε ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο είναι επίσης οι οδοντίατροι και οι χειρουργοί που εκτελούν ιατρικές επεμβατικές τεχνικές συχνά χωρίς να είναι εμβολιασμένοι κατά του ιού. Οπές στα χειρουργικά γάντια και/ή λύσεις της συνέχειας του δέρματος στα χέρια τους αποτελούν συχνά αίτια μετάδοσης του ιού. Ατυχήματα με μεταλλικά ράμματα αποτελούν επίσης άλλα συχνά αίτια [7, 42].

Η μετάδοση της λοιμώξεως σε ασθενείς από εργαζόμενους σε υπηρεσίες υγείας συμβαίνει συνήθως από χειρουργούς ή νοσηλευτικό προσωπικό που συμμετέχουν σε πολύπλοκες επεμβατικές πρακτικές [51]. Στο Ηνωμένο Βασίλειο και στη Γερμανία απαιτείται απόδειξη ανοσίας (μέσω εμβολίου ή αποδραμούσης φυσικής λοιμώξεως), για όλους τους χειρουργούς και όλο το ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό, που εκτελεί επεμβατικές μεθόδους ή ασχολείται με επεξεργασία βιολογικών υγρών ασθενών. Επιπλέον, οι φοιτητές πρέπει να εμφανίσουν πιστοποιητικά εμβολιασμού και ανοσίας (φυσικής ή ενεργητικής) κατά του HBV, όταν εγγράφονται για ιατρική ή οδοντιατρική εξάσκηση [52].

Η χρήση των επιβαλλομένων μεθόδων καθαρισμού εννοείται ότι μειώνει σημαντικά την πιθανότητα μετάδοσης της λοιμώξεως από τον HBV μέσω ενδοσκοπίων ή χειρουργικών εργαλείων [53].

Ο παγκόσμιος επιπολασμός της λοίμωξης από τον HBV φαίνεται να μειώνεται στις μέρες μας. Αυτό δεν σχετίζεται μόνο με τον εμβολιασμό αλλά και τις καλύτερες συνθήκες υγιεινής και την ενημέρωση που έχει γίνει για το AIDS που επισημαίνει τους κινδύνους της έντονης σεξουαλικής δραστηριότητας και της κοινής χρήσεως συρίγγων και βελονών [54].

2.3. Κλινική εικόνα της λοίμωξης από τον HBV.

Η διαδρομή της νόσου είναι συνήθως ανικτερική. Στα 2/3 των ασθενών και κυρίως στα παιδιά άνω των 5 ετών, η οξεία νόσος είναι ασυμπτωματική (ανικτερική). Στα παιδιά μπορεί να εκδηλωθεί μόνο ως ηπατομεγαλία με συνοδό βλατιδώδες εξάνθημα κυρίως στο πρόσωπο και στα άκρα (βλατιδώδης ακροδερματίτιδα) που διαρκεί 2-3 εβδομάδες.

Η συνήθης κλινική προσβολή που διαγιγνώσκεται στον ενήλικα τείνει να είναι πιο βαριά από εκείνη της ηπατίτιδας A ή C. Γενικώς όμως, η κλινική εικόνα είναι παρόμοια. Η αυτοϊώμενη καλοήθης ικτερική νόσος διαρκεί συνήθως λιγότερο από 4 μήνες. Ο ίκτερος σπανίως υπερβαίνει τις 4 εβδομάδες. Ενίοτε η παρατεταμένη καλοήθης πορεία της νόσου χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών ορού για πλέον των 100 ημερών. Οι υποτροπές είναι σπάνιες. Η χολοστατική μορφή ηπατίτιδας B, με παρατεταμένο βαθύ ίκτερο είναι ασυνήθης. Γενικώς όσο πιο θορυβώδης και οξεία είναι η αρχική προσβολή, τόσο πιο χαμηλή είναι η πιθανότητα μετάπτωσης σε χρόνια νόσο.

Ενδέχεται να συνυπάρχουν εκδηλώσεις που συνηγορούν για νόσο από ανοσοσυμπλέγματα. Στην πρόδρομη περίοδο εκδηλώνεται με τη μορφή

συνδρόμου του τύπου της ορονοσίας. Εμφανίζεται περίπου μια εβδομάδα πριν την εισβολή του ικτέρου. Αναπτύσσεται τόσο σε ικτερικές όσο και σε ανικτερικές μορφές της νόσου. Συνήθως συνυπάρχει και πυρετός. Οι δερματικές βλάβες είναι όπως της ουρτίκαρίας. Η αρθροπάθεια είναι συμμετρική, μη-μεταναστευτική και προσβάλλει τις μικρές αρθρώσεις. Είναι δε συνήθως διαλείπουσα αλλά μπορεί και να επιμείνει.

Η κεραυνοβόλος μορφή της ηπατίτιδας Β, συσχετίζεται με την έντονη ανοσολογική απόκριση του ξενιστή έναντι του ιού, που έχει σαν αποτέλεσμα την τάχιστη κάθαρση του ιού. Για τον παραπάνω λόγο το HBsAg και το HBV-DNA μπορεί να μην ανιχνεύονται. Οι τίτλοι των αντισωμάτων κατά του επιφανειακού και του «e» αντιγόνου είναι αυξημένοι και παύει ο πολλαπλασιασμός του ιού [55]. Η διάγνωση της νόσου τεκμηριώνεται συνήθως μόνο με την ανίχνευση του IgM αντι-HBc στον ορό. Ευτυχώς, κεραυνοβόλος ηπατίτιδα με θνητότητα έως και 60% είναι σχετικά σπάνια (<1%).

Μια άλλη ιογενής ηπατίτιδα που προσβάλλει ένα ασυμπτωματικό φορέα του HBV, ενδέχεται να προκαλέσει την εμφάνιση κεραυνοβόλου ηπατίτιδας. Ο νέος παράγοντας μπορεί να είναι ο ιός Α ή D. Έχει επίσης ενοχοποιηθεί και ο ιός της ηπατίτιδας C.

2.4. Εξωηπατικές εκδηλώσεις της HBV λοίμωξης.

Οι εκδηλώσεις αυτές συσχετίζονται συχνά με κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα που περιέχουν το HBsAg. Η συνοδός ηπατοπάθεια είναι

συνήθως ήπια αφού ως επί το πλείστον αφορά μια χρόνια ηπατίτιδα ήπιας και/ή μέτριας δραστηριότητας.

- Οζώδης πολυαρτηρίτιδα: Προσβάλλει κυρίως μέσου και μικρού μεγέθους αρτηρίες και εκδηλώνεται συνήθως στα πρώιμα στάδια της νόσου. Ανοσοσυμπλέγματα που περιέχουν το HBsAg ανιχνεύονται στις αγγειακές βλάβες και τα επίπεδά τους στο αίμα συσχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου. Η πολυαρτηρίτιδα είναι γενικώς μια σπάνια επιπλοκή της ηπατίτιδας Β [56]. Εντούτοις το 40-50% των ασθενών με οζώδη πολυαρτηρίτιδα είναι θετικοί για χρόνια νόσο από τον HBV. Η θεραπεία συνίσταται σε συνδυασμό ανοσοκατασταλτικής και αντιιικής αγωγής.

- Σπειραματονεφρίτιδα: Έχει συσχετισθεί με την HBV λοίμωξη κυρίως στα παιδιά [57]. Η σπειραματονεφρίτιδα είναι κυρίως του τύπου της μεμβρανώδους ή μεμβρανοϋπερπλαστικής και εκδηλώνεται κλινικά με την εικόνα νεφρωσικού συνδρόμου. Η ηπατοπάθεια είναι ηπιότατη. Οι ασθενείς έχουν συνήθως θετικό το HBsAg. Ανοσοσυμπλέγματα που περιέχουν το HBsAg και αντι-HBs, HBcAg και αντι-HBc ή HBeAg και αντι-HBe ανιχνεύονται στο σπείραμα και στις βασικές μεμβράνες των νεφρικών θηλών με ανοσοϊστοχημεία [58]. Στα παιδιά η θεραπεία με ιντερφερόνη-α (IFN-α), μπορεί να επιφέρει ύφεση της νόσου [59]. Η ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή είναι συνήθως πτωχή [57]. Η ύφεση ενδέχεται να προηγηθεί της ορομετατροπής του HBeAg σε αντι-HBe. Στα παιδιά η σπειραματονεφρίτιδα συνήθως υφίεται αυτομάτως σε 6 μήνες έως 2 έτη. Στους ενήλικες η νόσος επιδεινώνεται βραδέως, αλλά τελικά 1/3 των ασθενών θα οδηγηθεί σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Τα αποτελέσματα της θεραπείας με INF-α είναι απογοητευτικά [60].

- **Ιδιοπαθής μεικτή κρουσφαιριναιμία:** Χαρακτηρίζεται από την παρουσία στον ορό κυκλοφορούντων ανοσοσφαιρινών, που καθιζάνουν σε θερμοκρασίες 2-8°C και επαναδιαλυτοποιούνται με επαναθέρμανση στους 37°C. Σύμφωνα με την ταξινόμηση των Brouet et al [61], η κρουσφαιριναιμία διαιρείται σε τρεις τύπους: στον τύπο I, όπου οι κρουσφαιρίνες αποτελούνται από μονοκλωνικές ανοσοσφαιρίνες (συνήθως βρίσκονται σε ασθενείς με πολλαπλούν μύελωμα ή νόσο Waldenstrom), στον τύπο II, όπου οι κρουσφαιρίνες αποτελούν συμπλέγματα πολυκλωνικών IgG ανοσοσφαιρινών με μονοκλωνικούς IgM ρευματοειδείς παράγοντες και στον τύπο III, όπου οι κρουσφαιρίνες αποτελούν συμπλέγματα πολυκλωνικών IgG ανοσοσφαιρινών με πολυκλωνικούς IgM ρευματοειδείς παράγοντες. Οι δύο τελευταίοι τύποι μαζί, αποτελούν τη μεικτή κρουσφαιριναιμία με κοινό χαρακτηριστικό ότι οι κρουσφαιρίνες έχουν δράση ρευματοειδούς παράγοντα. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται συνήθως από γενικά συμπτώματα (καταβολή, αδυναμία, χαμηλού βαθμού πυρετό), ψηλαφητή πορφύρα, αρθραλγίες, νεφρική προσβολή καθώς και προσβολή περιφερικών νεύρων. Η εμφάνιση του συνδρόμου αυτού σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από τον HBV δεν είναι συχνή (0-15%) και είναι συνήθως ασυμπτωματική [62].

- **Σπάνιες συσχετίσεις:** Το σύνδρομο Guillain-Barre έχει περιγραφεί σε συνδυασμό με ανοσοσυμπλέγματα που περιέχουν HBsAg στον ορό και στο ENY [63], ενώ η σχετιζόμενη με τον HBV μυοκαρδίτιδα που έχει επίσης περιγραφεί ενδέχεται και αυτή να οφείλεται σε εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων [64].

2.5. Πορεία- έκβαση της λοίμωξης από τον HBV.

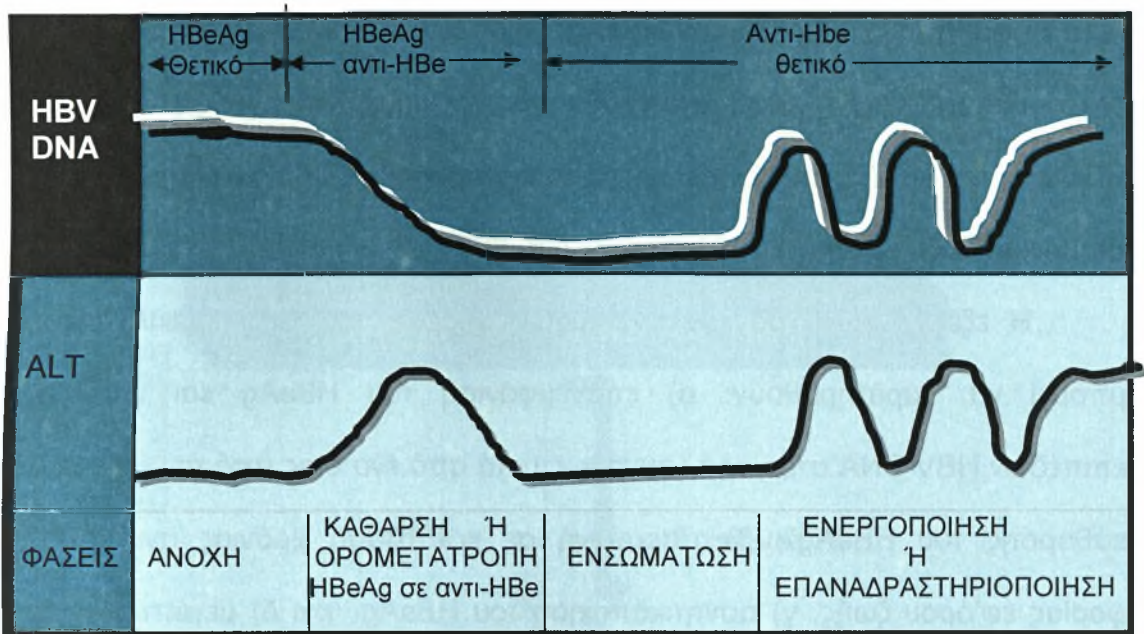
Το 5-10% περίπου των ασθενών που μολύνονται από τον HBV στην ενήλικη ζωή και το 90% όσων μολύνονται στη νεογνική ηλικία δεν «καθαρίζουν» το HBsAg από τον ορό τους μέσα σε 6 μήνες. Οι ασθενείς αυτοί αποτελούν τους χρόνιους φορείς του ιού. Η μετάπτωση σε χρόνια λοίμωξη είναι συχνότερη στους άρρενες (6 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τα θήλεα) και σε ασθενείς με ανοσιακή ανεπάρκεια, όπως οι πάσχοντες από AIDS, λευχαιμία και καρκίνο, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ή ασθενείς σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα [65]. Η εξάλειψη του HBsAg είναι σπάνια στη συνέχεια αλλά μπορεί να παρατηρηθεί με την πάροδο των χρόνων (περίπου 1% των φορέων αρνητικοποιούν το HBsAg ετησίως).

Η χρόνια HBV λοίμωξη θεωρείται σήμερα ότι διέρχεται από 4 διαφορετικές φάσεις που συνοδεύονται από χαρακτηριστικές μεταβολές στην ανίχνευση του HBeAg/αντι-HBe και στα επίπεδα του HBV-DNA ορού: α) HBeAg θετική φάση ή φάση πολλαπλασιασμού ή ανοσοανοχής, όπου υπάρχουν φυσιολογικές ή σχεδόν φυσιολογικές τιμές των αμινοτρανσφερασών και υψηλά επίπεδα HBV-DNA ορού, β) φάση καθάρσεως του HBeAg, όπου παρατηρείται σημαντική αύξηση των τιμών των αμινοτρανσφερασών και σχετική μείωση των επιπέδων HBV DNA ορού, γ) HBeAg αρνητική ανενεργός φάση (φάση ενσωματώσεως ή χρόνιων ανενεργών φορέων HBV), συνήθως με θετικό αντι-HBe, που παρατηρείται στην πλειονότητα των ασθενών που χάνουν το HBeAg και αναπτύσσουν αντι-HBe και δ) φάση HBeAg- αρνητικής χρόνιας ηπατίτιδας Β, που αναπτύσσεται σε περίπου 25-35% των ασθενών που χάνουν το HBeAg και αναπτύσσουν

αντι-HBe [66-68] (Σχήμα 1). Η εξέλιξη της χρόνιας HBV λοίμωξης φαίνεται ότι εξαρτάται από διάφορους παράγοντες του ασθενούς (ηλικία, φύλο, ανοσολογική κατάσταση), αλλά και του ιού (πολλαπλασιασμός, μεταλλαγές) [66].

Χρόνιος ανενεργός φορέας του HBV χαρακτηρίζεται ένας ασθενής που έχει όλα τα παρακάτω: α) θετικό HBsAg, αρνητικό HBeAg και συνήθως θετικό αντι-HBe τουλάχιστον από εξαμήνου, β) επίμονα φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες (τουλάχιστον 3 μετρήσεις ανά 1-3 μήνες σε διάστημα 12 μηνών), γ) χαμηλά επίπεδα HBV-DNA ορού (<100.000 copies/ml), δ) απουσία σημείων και εργαστηριακών ευρημάτων συμβατών με χρόνια ηπατική νόσο (π.χ. σπληνομεγαλία, ερύθημα παλαμών, αγγειοματώδεις σπίλοι, θρομβοπενία, υπεργαμμασφαιριναιμία) [66, 68, 69].

Σχήμα 1. Φυσική πορεία (φάσεις) της χρόνιας ηπατίτιδας Β [1].



Η φάση της χρόνιας ανενεργούς πορείας του HBV αποτελεί μία ήρεμη, συνήθως μακροχρόνια φάση, κατά την οποία ο ιός παραμένει αδρανής και η οποία εγκαθίσταται μετά την ενεργό φάση της καθάρσεως του ΗBeAg. Το HBV-DNA υπάρχει σε πολύ χαμηλά επίπεδα στον ορό ανιχνευόμενο μόνο με ευαίσθητες μεθόδους PCR, αλλά διατηρείται ενσωματωμένο στο DNA των ηπατοκυττάρων [70]. Το ΗBcAg είναι μη ανιχνεύσιμο στα ηπατοκύτταρα. Το IgM αντι-HBc δεν ανιχνεύεται ή ανιχνεύεται σε πολύ χαμηλούς τίτλους στον ορό [71]. Ιστολογικά επέρχεται ύφεση των βλαβών, που είχαν δημιουργηθεί κατά την προηγούμενη φάση της καθάρσεως του ΗBeAg και διαπιστώνονται

ήπιες αλλοιώσεις, που κυμαίνονται από σχεδόν φυσιολογικό ήπαρ ή μη ειδικές αλλοιώσεις χρόνιας ηπατίτιδας ελάχιστης δραστηριότητας. Σπανίως στη φάση της χρόνιας ανενεργού φορίας του HBV μπορεί να ταξινομηθούν με βάση τα βιοχημικά και ορολογικά χαρακτηριστικά τους και ασθενείς με ανενεργό κίρρωση, στις περιπτώσεις που είχε ήδη εγκατασταθεί κίρρωση κατά τη φάση της κάθαρσης του HBeAg. Οι ασθενείς με ελάχιστες ιστολογικές αλλοιώσεις σε αυτή τη φάση αποτελούν τους χρόνιους ανενεργούς φορείς του HBsAg ή του HBV, στους οποίους η παρουσία του HBsAg στον ορό αποτελεί τη μόνη ένδειξη χρόνιας HBV λοίμωξης [66, 68].

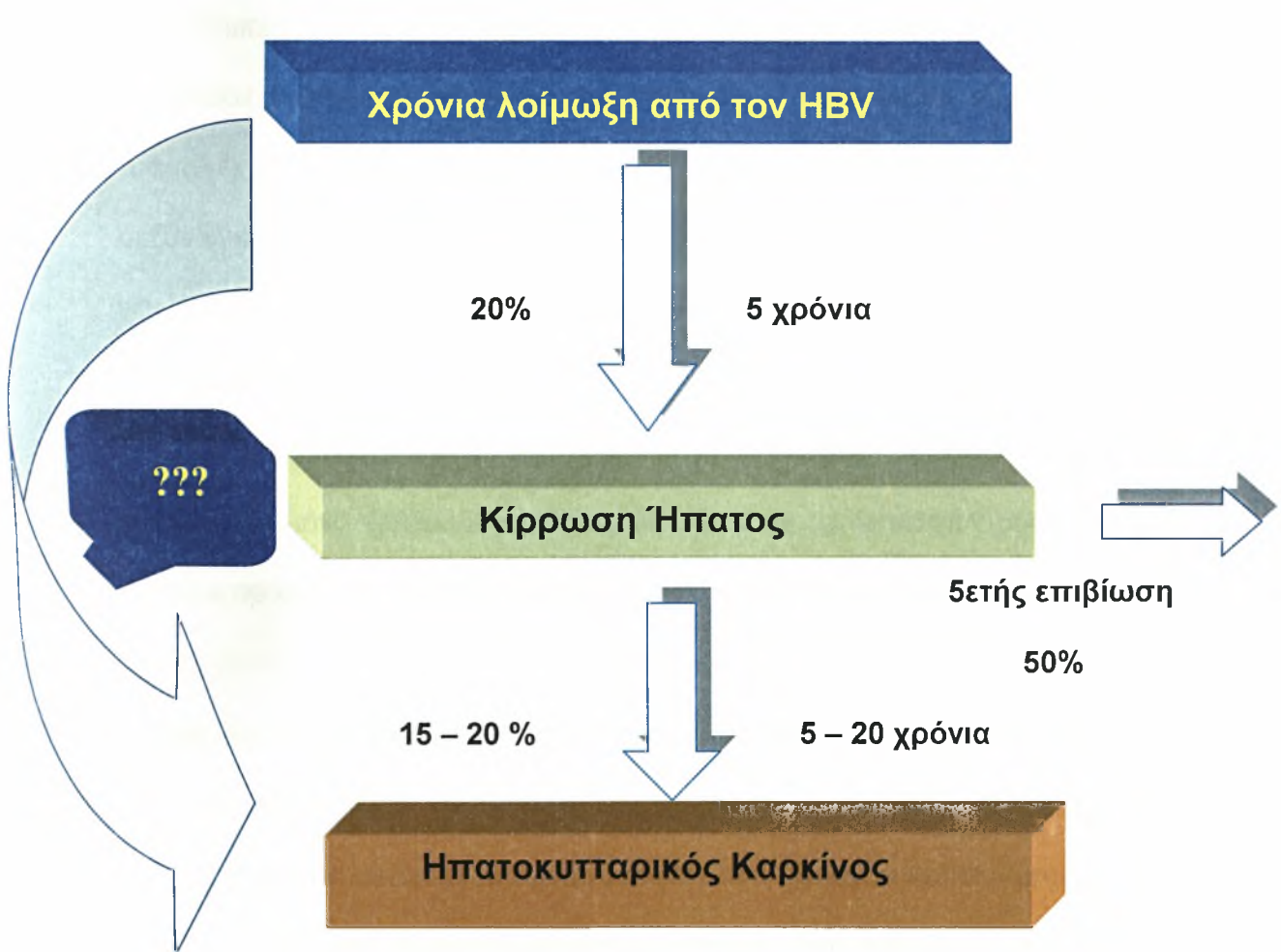
Η εξέλιξη των χρόνιων ανενεργών φορέων του HBV ποικίλλει και μπορεί να παρατηρηθούν: α) επανεμφάνιση του HBeAg και υψηλών επιπέδων HBV-DNA στον ορό (συνήθως μετά από ένα έτος από την επίτευξη κάθαρσης του HBeAg), β) παραμονή σε κατάσταση χρόνιας ανενεργού φορίας εφ'όρου ζωής, γ) αρνητικοποίηση του HBsAg και δ) μετάπτωση σε HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β [66, 72, 73].

Στην πενταετία ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών θα αναπτύξει κίρρωση και τα επακόλουθα αυτής (πυλαία υπέρταση, ασκίτης, σπληνομεγαλία, κίρσοι οισοφάγου, κ.λ.π.), ενώ το 15-20% των κίρρωτικών θα αναπτύξουν ηπατοκυτταρικό καρκίνο σε άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα (5-20 χρόνια από την κίρρωση, αν και η παρουσία της δεν θεωρείται σήμερα απαραίτητη) [1,7](Σχήμα 2). Έτσι, οι ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από τον HBV (λόγω της ασυμπτωματικής εικόνας ή των μη ειδικών συμπτωμάτων) μπορεί να διαγνωσθούν στο στάδιο της κίρρωσης (σκουρόχρωμα ούρα, ίκτερος, σημαντική απώλεια βάρους/απίσχυση και αραχνοειδείς τηλεαγγειεκτασίες) ή στο στάδιο των επακόλουθων της κίρρωσης

(σημειολογία πυλαίας υπέρτασης, ηπατικής εγκεφαλοπάθειας ή ηπατοκυτταρικού καρκίνου) [1,7].

Ο κίνδυνος ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου είναι 200 φορές μεγαλύτερος στους φορείς του HBsAg σε σχέση με τους υγιείς, ενώ ο κίνδυνος αυτός είναι 800 φορές μεγαλύτερος σε όσους έχουν ήδη αναπτύξει κίρρωση [1].

Σχήμα 2. Κλινική Εξέλιξη της Χρόνιας Ηπατίτιδας Β [1].



Οι χρόνιαι ανενεργείι φορείι του ιού ενδέχεται να εμφανίζουν διαταραχές στη βιοψία του ήπατος, που κυμαίνουνται από μη ειδικές ελάχιστες

διαταραχές μέχρι χρόνια ηπατίτιδα και κίρρωση. Η έκταση των διαταραχών δεν αντικατοπτρίζεται στις βιοχημικές δοκιμασίες του ορού και μπορούν να αποκαλυφθούν μόνο με τη βιοψία του ήπατος. Εντούτοις, ο τυχαίος ανιχνευόμενος φορέας του ιού είναι πιθανό να εμφανίζει ήπιες ιστολογικές διαταραχές του ήπατος, σε σύγκριση με τον ασθενή που προσέρχεται σε ειδικό Ηπατολογικό Τμήμα. Σε μελέτη ασθενών που βρέθηκαν θετικοί στο HBsAg μετά από εθελοντική αιμοδοσία, το 95% είχαν περίπου φυσιολογικές βιοψίες ήπατος και μόνο το 1,6% εξελίχθηκαν σε ηπατίτιδα ή ανέπτυξαν κίρρωση [74]. Στην κεραυνοβόλο μορφή της νόσου, αν ο ασθενής επιζήσει, η αποκατάσταση της υγείας του είναι πλήρης χωρίς να εξελιχθεί η νόσος σε χρονιότητα.

2.6. Πρόληψη-Θεραπεία κατά του HBV.

Η πρόληψη κατά της ηπατίτιδας Β περιλαμβάνει: α) μέτρα πρωτογενούς πρόληψης (γενικά μέτρα προφύλαξης) και β) μέτρα δευτερογενούς πρόληψης που περιλαμβάνουν την παθητική και ενεργητική ανοσοποίηση.

Τα σημαντικότερα από τα γενικά μέτρα περιλαμβάνουν την χρήση γαντιών σε οποιαδήποτε αιματηρή ιατρική πράξη, την άριστη αποστείρωση χειρουργικών, οδοντιατρικών και ενδοσκοπικών εργαλείων, την προσεκτική επιλογή των αιμοδοτών, τον εκτενή εργαστηριακό έλεγχο από τις αιμοδοσίες με σύγχρονες μεθόδους ανίχνευσης, τη χρήση συριγγών μιας χρήσης, την ενημέρωση του ιατρικού, οδοντιατρικού και παραϊατρικού προσωπικού και τον υποχρεωτικό προγεννητικό έλεγχο όλων των εγκύων [1, 7].

Η παθητική ανοσοποίηση επιτυγχάνεται με τη χορήγηση υπερανόσου γ-σφαιρίνης σε διάστημα όχι πέραν της μιας εβδομάδος από την πιθανή έκθεση στον ιό (δόση ενήλικα: 0,06 ml/kg) ακολουθούμενη από την έναρξη των δόσεων του εμβολίου. Η ίδια πρακτική συνιστάται στα νεογνά θετικών μητέρων (0,05 ml εντός 12ώρου από τη γέννηση).

Η ανοσοσφαιρίνη κατά της ηπατίτιδας Β (HBIG) είναι μια ειδική υπεράνοση σφαιρίνη του ορού με υψηλό τίτλο αντι-HBs αντισωμάτων. Είναι αποτελεσματική στην παθητική ανοσοποίηση έναντι του HBV αν χορηγηθεί προφυλακτικώς ή εντός ορών από τη μόλυνση [19]. Το εμβόλιο της ηπατίτιδας θα πρέπει πάντα να χορηγηθεί μαζί με την HBIG, ιδιαίτερα αν το άτομο εκτίθεται σε αυξημένο κίνδυνο επαναμολύνσεως. Ενδείκνυται για σεξουαλικούς συντρόφους ασθενών με οξεία λοίμωξη, για παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες με θετικό HBsAg [20], και μετά από παρεντερική εκθέση (με νυγμό βελόνας) σε αίμα θετικό για το HBsAg.

Η ενεργητική ανοσοποίηση με τα νέου τύπου εμβόλια (από γενετικά ανασυνδυασμένο DNA), αποτελεί μέχρι τώρα τη μόνη ασφαλή και οριστική μέθοδο προφύλαξης κατά του ιού. Η ΠΟΥ συνιστά από το 1997 σε όλες τις χώρες (ανεξάρτητα δηλαδή από τον επιπολασμό της λοίμωξης) υποχρεωτικό μαζικό εμβολιασμό των βρεφών και των παιδιών που δεν είχαν εμβολιασθεί μέχρι τώρα. Επίσης παραμένουν σε ισχύ προηγούμενες οδηγίες για την αναγκαιότητα του εμβολιασμού των ατόμων που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου για λοίμωξη από τον HBV καθώς και για τον υποχρεωτικό προγεννητικό έλεγχο όλων των εγκύων. Η δόση σε παιδιά έως 10 ετών είναι 5 ή 10 μg ενδομυϊκά, ενώ σε μεγαλύτερα παιδιά, εφήβους και ενήλικες 10 ή 20

μg. Επιτυχής εμβολιασμός (τίτλος προστατευτικού αντι-HBs >10 mIU/ml) παρατηρείται στο 95% περίπου των εμβολιασθέντων.

Τα προτεινόμενα από την ΠΟΥ σχήματα (τρεις δόσεις) ανεξάρτητα από την ηλικία είναι : πρώτη δόση, δεύτερη δόση ένα μήνα μετά και τρίτη δόση ένα ή πέντε μήνες μετά τη δεύτερη δόση (0,1,2 ή 0,1,6). Η ανάγκη αναμνηστικών δόσεων όταν ο εμβολιασθής έχει ανταποκριθεί με επιτυχία (αντι-HBs>10 mIU/ml) δεν είναι επιστημονικά τεκμηριωμένη, αφού η λειτουργία των κυττάρων μνήμης του ανοσολογικού συστήματος φαίνεται να εξασφαλίζει προστασία σε ενδεχόμενη νέα επαφή με τον ιό. Έτσι σύμφωνα με νεότερες οδηγίες της ΠΟΥ δεν απαιτούνται αναμνηστικές δόσεις όταν αρνητικοποιηθεί το αντι-HBs (<10 mIU/ml) με την απαραίτητη προϋπόθεση ότι υπήρχε αρχική ανταπόκριση (αντι-HBs >10 mIU/ml). Οι παρενέργειες του εμβολίου είναι σπανιότατες και στην πλειονότητά τους ήπιες (ερυθρότητα και άλγος τοπικά, κνίδωση, κεφαλαλγία, εξάνθημα, ναυτία, εμετός, αθραλγίες κόπωση, κ.ά.). Πρέπει να τονισθεί ότι το εμβόλιο είναι ασφαλές και έχει την ίδια ανοσογονικότητα ακόμα και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [1, 7].

Σκοπός της αντιϊκής θεραπείας είναι η καταστολή της αναπαραγωγής του HBV, που οδηγεί σε ύφεση της νόσου, σε αναστολή της εξέλιξής της σε κίρρωση και ως εκ τούτου σε πρόληψη της εμφάνισης ηπατικής ανεπάρκειας και ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Ιδανικός στόχος της αντιϊκής θεραπείας είναι η απώλεια του αντιγόνου επιφανείας (HBsAg) και η εμφάνιση του αντίστοιχου αντισώματος (αντι-HBs), που σηματοδοτούν την ίαση από τη λοίμωξη από τον HBV. Με τις υπάρχουσες όμως θεραπείες αυτός δε θεωρείται εφικτός στόχος.

Η απόφαση για την έναρξη της θεραπείας τόσο στην HBeAg θετική όσο και στην HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ) πρέπει να βασίζεται στην παρουσία αυξημένων ALT/AST, στην ύπαρξη τουλάχιστον μέτριας φλεγμονώδους δραστηριότητας και ίνωσης, στην παρουσία HBeAg ή/και σημαντικής ιαιμίας (>100000 copies/ml), ενώ είναι απαραίτητο να έχουν αποκλειστεί άλλες αιτίες ηπατικής νόσου [75]. Η θεραπευτική απόφαση είναι πιο εύκολη στους ασθενείς με HBeAg θετική ΧΗΒ, όπου η παρουσία HBeAg σηματοδοτεί την ύπαρξη ενεργού ιικού πολλαπλασιασμού. Αντίθετα, στους ασθενείς με HBeAg αρνητική/αντι-HBe θετική ΧΗΒ δεν έχουν ακόμα καθοριστεί τα επίπεδα του HBV-DNA πάνω από τα οποία η αντιϊκή θεραπεία είναι επιβεβλημένη [40, 76].

Σύμφωνα με τις συστάσεις του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ (NIH) η ανταπόκριση στη θεραπεία διακρίνεται σε βιοχημική (ομαλοποίηση των αμινοτρανσφερασών), ιολογική (αρνητικοποίηση του HBV-DNA ή μείωση του HBV-DNA < 100000 copies/ml και απώλεια του HBeAg στους ασθενείς με HBeAg θετική ΧΗΒ) και ιστολογική (μείωση της κλίμακας νέκρωσης και φλεγμονής άνω των 2 βαθμών σε σχέση με την προ θεραπείας βιοψία). Ορίζεται δε ως μακροχρόνια όταν το θεραπευτικό αποτέλεσμα διατηρείται για τουλάχιστον 6-12 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας [69]. Πλήρης ανταπόκριση θεωρείται η συνδυασμένη βιοχημική και ιολογική μακροχρόνια ανταπόκριση και η απώλεια του HBsAg με εμφάνιση αντι-HBs [69].

Τα εγκεκριμένα φάρμακα που διαθέτουμε σήμερα για τη θεραπεία των ασθενών με ΧΗΒ είναι η ιντερφερόνη-α (INF-α), η λαμβουδίνη και η αδεφοβίρη. Τελευταία χρησιμοποιούνται πεγκυλιωμένες INF-α, που έχουν προκύψει από την προσθήκη ενός μορίου polyethylene glycol (PEG) στις

κλασικές INF-α. Αυτές έχουν μακρότερο χρόνο ημίσειας ζωής και χορηγούνται μια φορά την εβδομάδα.

Η INF-α διαθέτει αντιική, ανοσοτροποποιητική και αντινεοπλασματική δράση [77]. Η INF-α έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της ΧΗΒ από το 1992. Η αντιική της δράση θεωρείται ότι οφείλεται στην επαγωγή κυτταρικών ενζύμων, όπως η 2'5'αδενυλική συνθετάση και η PKR (INF-induced protein kinase), οι οποίες παρεμβαίνουν στη σύνθεση των ιικών πρωτεϊνών. Παράλληλα η INF-α φαίνεται ότι επάγει την κυτταρική ανοσολογική απάντηση μέσω ενίσχυσης της έκφρασης των τάξης I μορίων ιστοσυμβατότητας στα κύτταρα, αύξηση της έκφρασης των Fc υποδοχέων για IgG ανοσοσφαιρίνες, ενεργοποίηση των φυσικών φονικών λεμφοκυττάρων αλλά και μέσω άλλων μηχανισμών [76, 78].

Η λαμβουδίνη [(-)-2',3'-διδεοξυ-3'-θειακυτιδίνη ή 3TC] είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο με ισχυρή αντιική δράση. Ο ενεργός τριφωσφορικός μεταβολίτης της λαμβουδίνης έχει ανταγωνιστική ανασταλτική δράση επί της HBV-εξαρτώμενης αλλά και της RNA-εξαρτώμενης DNA πολυμεράσης του ιού [79].

Η αδεφοβίρη [9-(2-phosphonylmethyl)-adenine, PMEA] είναι νεότερο νουκλεοτιδικό ανάλογο, παράγωγο της μονοφωσφορικής αδενοσίνης με ευρεία αντιική δράση. Λόγω πτωχής βιοδιαθεσιμότητας χορηγείται από το στόμα ως διπιβαλική αδεφοβίρη (adefovir dipivoxil) [80]. Η αδεφοβίρη είναι δραστική έναντι φυσικών στελεχών του HBV [81, 82] αλλά και έναντι των μεταλλαγμένων στελεχών (YMDD), που αναδύονται κατά τη θεραπεία με λαμβουδίνη [83].

3. ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C (HCV).

Η διαθεσιμότητα ειδικών ορολογικών δεικτών για τη διάγνωση της ιογενούς ηπατίτιδας από τους ιούς A και B δεν έλυσε οριστικά το διαγνωστικό πρόβλημα τόσο της οξείας όσο και της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας. Μια τρίτη μεγάλη κατηγορία υπήρχε πάντα ως κλινική υποψία, αλλά απουσίας μιας ασφαλούς και ακριβούς διαγνωστικής δοκιμασίας, ονομάσθηκε αυθαίρετα ως ιός της μη-A, μη-B ιογενούς ηπατίτιδας. Αυτός ο τρίτος τύπος έχει πλέον απομονωθεί και κλωνοποιηθεί από το 1989 και ονομάσθηκε HCV.

Αποτελεί RNA ιό με περίβλημα, που ανήκει στην οικογένεια των flaviviridae, στην οποία μέχρι την ανακάλυψή του ανήκαν οι flavi-ιοί (ιός του κίτρινου και του δάγγειου πυρετού) και οι pesti-ιοί (ιοί που προκαλούν διάρροια στα βοοειδή και χολέρα στους χοίρους). Ο HCV είναι ιός με απλή έλικα RNA, που περιβάλλεται από κάψα και διαθέτει ένα μεταγραφόμενο τμήμα. Έχει μέγεθος 50-60nm και περιέχει 3011 αμινοξέα και 9600 νουκλεοτίδια.

Το γονιδίωμα του HCV έχει ένα και μοναδικό ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης (open reading frame, ORF), μήκους 9000 νουκλεοτιδίων περίπου [84]. Του πλαισίου προηγούνται και έπονται αριθμός σιωπηρών νουκλεοτιδίων, που συνιστούν τις μη κωδικογραφούμενες περιοχές του, 5' και 3' (μη μεταφραζόμενη περιοχή, untranslated region, UTR). Το ORF κωδικογραφεί μια πολυπρωτεΐνη, που αποτελείται από 3000 περίπου αμινοξέα, η οποία διασπάται, με τη βοήθεια πρωτεασών τόσο του ιού όσο και του ξενιστή, σε 10 τουλάχιστο δομικές και μη δομικές πρωτεΐνες (Πίνακας 5)

Πίνακας 5. Δομικές και μη δομικές πρωτεΐνες του HCV και η πιθανή τους λειτουργία .

<i>Πρωτεΐνη</i>	<i>Μοριακή μάζα (kDa)</i>	<i>Λειτουργία</i>
Core	21	Πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου
E1	31-35	Πρωτεΐνη ιικού φακέλου
E2	68-72	Πρωτεΐνη ιικού φακέλου
P7	7	Άγνωστη
NS2	23	Συστατικό της NS2-3 πρωτεάσης
NS3	70	Συστατικό της NS2-3 πρωτεάσης, πρωτεάσης της σερίνης και της ελικάσης
NS4A	8	Συμπαράγοντας της NS3 πρωτεάσης της σερίνης
NS4B	27	Άγνωστη
NS5A	58	Άγνωστη (πιθανώς να σχετίζεται με την αντίσταση στην ιντερφερόνη)
NS5B	68	RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση

3.1. Ορολογική και ιολογική διάγνωση της HCV λοίμωξης.

Σύμφωνα με τις θέσεις ομοφωνίας για την ηπατίτιδα C (EASL 1999, Paris) [85], η διάγνωση της χρόνιας ηπατίτιδας C βασίζεται στην: α) ανίχνευση, με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA) δεύτερης ή τρίτης γενιάς, των

αντισωμάτων έναντι του ιού (αντι-HCV), β) επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων, προς αποφυγή των ψευδώς θετικών, με την ίδια μέθοδο σε δεύτερο δείγμα και γ) τελικά, ιδίως επί κλινικών ενδείξεων ή σε υψηλού κινδύνου πληθυσμούς, επιβεβαίωση των θετικών αντι-HCV με ποιοτική ανίχνευση του HCV RNA.

Η τρίτης γενιάς ELISA συμπεριλαμβάνει αντιγόνα από μικροσκοπικές περιοχές του πυρήνα, καθώς και των NS3, NS4 και NS5 περιοχών του ιού [86]. Το αρχικώς ανιχνευόμενο, στην πρώτης γενιάς ELISA, ανασυνδυασμένο αντί-C100, εμφανιζόταν στον ορό για 4-6 μήνες μόνο και ακόμη ως ένα έτος μετά τη μόλυνση, ενώ το αντίσωμα κατά του c33 εμφανίζεται πρώιμα στις 11 εβδομάδες και πάντα εντός των 20 πρώτων εβδομάδων από τη λοίμωξη. Ψευδώς θετικές δοκιμασίες επισυμβαίνουν ακόμη ενώ η μέση περίοδος μεταξύ της λοιμώξεως και της ανιχνεύσεως του αντισώματος είναι περίπου 12 εβδομάδες [87]. Επιβεβαιωτικές τρίτης γενιάς δοκιμασίες ανοσοαποτύπωσης (RIBA) έχουν μειώσει ακόμη περισσότερο τον αριθμό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων [88] χωρίς όμως τα τελευταία να έχουν εξαλειφθεί [89]. Εντούτοις η διενέργεια RIBA τρίτης γενιάς δεν συνιστάται πλέον για τη διάγνωση της HCV λοίμωξης ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για μόλυνση από τον HCV. Αντίθετα χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση της λοίμωξης PCR με τη βοήθεια ανάστροφης μεταγραφάσης (RT-PCR), που ανιχνεύει αλληλουχίες του γενετικού υλικού του HCV (HCV-RNA) τόσο στο ήπαρ, όσο και στον ορό [28]. Το HCV-RNA ανιχνεύεται επίσης σπάνια και σε μερικούς ασθενείς χωρίς την παρουσία αντι-HCV αντισωμάτων, έτσι ώστε η δοκιμασία ανίχνευσης αντισωμάτων να υποεκτιμά σε ιδιαίτερες ομάδες ασθενών τον πραγματικό επιπολασμό της λοίμωξεως από τον HCV. Η RT-

PCR για την ανίχνευση του HCV-RNA είναι μια ευαίσθητη τεχνική, που έχει σημαντική συνεισφορά στην απόφαση για θεραπεία καθώς και την εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος [90].

Μια άλλη ποσοτική μέθοδος ανίχνευσης του HCV-RNA είναι η μεγέθυνση του σήματος του διακλαδισμένου DNA [91]. Πρόκειται για ακριβή και ευρέως διαθέσιμη τεχνική, εύκολη στην εκτέλεσή της αλλά λιγότερο ευαίσθητη από την PCR. Χρησιμοποιώντας την δοκιμασία bDNA HCV-RNA, οι περισσότεροι αιμοδότες που έχουν θετικό αντι-HCV είναι θετικοί και για HCV-RNA που όμως δεν συσχετίζεται με τα επίπεδα των αμινοτρανφερασών στον ορό [92]. Οι αμινοτρανσφεράσες μπορεί να είναι φυσιολογικές ακόμη και αν υπάρχουν υψηλά επίπεδα ιαιμίας. Η μέθοδος αυτή όπως και η RT-PCR είναι χρήσιμη για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας [93].

Η ανίχνευση των επιπέδων των IgM αντι-HCV αντισωμάτων έχει δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι ο τίτλος των IgM αντι-HCV συσχετίζεται με τον ενεργό ιϊκό πολλαπλασιασμό και τις διαταραχές των βιοχημικών παραμέτρων, τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια λοίμωξη από τον HCV [94, 95], ενώ άλλες δεν βρήκαν καμία συσχέτιση [96].

3.2. Επιδημιολογία και τρόποι μετάδοσης του HCV.

Η λοίμωξη από τον HCV συνιστά ένα μεγάλο πρόβλημα υγείας, παγκοσμίως. Σύμφωνα με τα στοιχεία του ΠΟΥ, 170 εκατομμύρια άνθρωποι, δηλαδή περίπου 3% του πληθυσμού της υδρογείου, έχουν μολυνθεί από τον

HCV και κατά συνέπεια κινδυνεύουν να αναπτύξουν κίρρωση ή και ηπατοκυτταρικό καρκίνο ενώ 3 με 4 εκατομμύρια μολύνονται εκ νέου κάθε χρόνο [97]. Ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης παρουσιάζει ευρεία γεωγραφική κατανομή: στις ΗΠΑ το ποσοστό της ηπατίτιδας C σε αιμοδοτικό πληθυσμό κυμαίνεται στο 0.1-1.8% [98, 99], στη Δυτική Ευρώπη φαίνεται ότι το 0,005-1% περίπου του πληθυσμού έχει μολυνθεί [99, 100], στη λεκάνη της Μεσογείου το ποσοστό των χρονίως πασχόντων είναι υψηλότερο φτάνοντας στην Αίγυπτο το 13% [100], ενώ στις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης τα ποσοστά της λοίμωξης φθάνουν έως και το 5% [101]. Στον πίνακα 6 φαίνεται ο εκτιμώμενος επιπολασμός της ηπατίτιδας C από τον ΠΟΥ το 1999.

Στην Ελλάδα τα ποσοστά της λοίμωξης στον αιμοδοτικό πληθυσμό κυμαίνονται από 0,14-0,18% μέχρι 0,83% [102, 103]. Στον αιμοδοτικό όμως πληθυσμό δεν συμπεριλαμβάνονται ομάδες υψηλού κινδύνου όπως αυτές με ιστορικό μεταγγίσεων, τοξικομανίας, οι ηλικιωμένοι και επομένως ο επιπολασμός της λοίμωξης είναι μικρότερος από ότι στο γενικό πληθυσμό, πράγμα που οδηγεί σε υποεκτίμηση της διασποράς της λοίμωξης και καθυσχασμό των Υπηρεσιών Υγείας. Σε πρόσφατη μελέτη ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης σε δείγμα γενικού πληθυσμού της Ελλάδας βρέθηκε 1,9% με εύρος 0,6-7,5%, ποσοστό σημαντικά υψηλότερο από το αντίστοιχο που ανιχνεύεται σε αιμοδοτικό πληθυσμό, ενώ έχουν βρεθεί και ενδημικές περιοχές (πχ σε μερικά χωριά της Κρήτης ο επιπολασμός ανέρχεται στο 10%) [104].

Πίνακας 6. Εβδομαδιαία επιδημιολογική καταγραφή. Νο 49, 10 Δεκεμβρίου 1999, Π.Ο.Υ.

Περιοχή Π.Ο.Υ.	Συνολικός πληθυσμός (εκατομύρια)	Επιπολασμός Ηπατίτιδας C (%)	Πληθυσμός που έχει μολυνθεί. (εκατομύρια)	Αριθμός κρατών του Π.Ο.Υ. όπου τα στοιχεία δεν είναι διαθέσιμα
Αφρική	602	5.3	31.9	12
Αμερική	785	1.7	13.1	7
Ανατολική Μεσόγειος	466	4.6	21.3	7
Ευρώπη	858	1.03	8.9	19
Νότιο-Ανατολική Ασία	1500	2.15	32.3	3
Δυτικός Ειρηνικός	1600	3.9	62.2	11
Σύνολο	5811	3.1	169.7	57

Η παρεντερική έκθεση στον HCV αποτελεί την κυριότερη οδό μετάδοσής του. Αν και υπάρχουν διαφορές στη συμμετοχή του κάθε τρόπου μετάδοσης στην επιδημιολογία της λοίμωξης από τον HCV μεταξύ των αναπτυγμένων και αναπτυσσόμενων χωρών, οι παρακάτω οδοί θεωρούνται κυρίως υπεύθυνοι για τη μετάδοσή της παγκοσμίως [97, 99, 105]:

- Μετάγγιση μη ελεγμένων μονάδων αίματος και παραγώγων του
- Νοσοκομειακή μετάδοση λόγω χρήσης μη επαρκώς αποστειρωμένων εργαλείων κατά τη διενέργεια ιατρικών και οδοντιατρικών χειρισμών και ελλιπών πρακτικών πρόληψης μετάδοσης λοιμωδών νόσων.
- Χρόνια αιμοκάθαρση

- Ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών
- Υψηλού κινδύνου σεξουαλική συμπεριφορά (πολλαπλοί ερωτικοί σύντροφοι, βίαιη σεξουαλική επαφή, επαφή στη διάρκεια εμμηνορυσίας).

3.2.1. Μετάδοση του HCV με την παρεντερική οδό

α) Μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του.

Οι μεταγγίσεις μη ελεγμένων μονάδων αίματος και παραγώγων του καθώς και η χρήση παραγόντων πήξης, που δεν επεξεργάστηκαν ώστε να απενεργοποιηθούν οι ιοί, είχε σαν αποτέλεσμα τη μετάδοση της HCV λοίμωξης σε μεγάλο αριθμό ατόμων στο παρελθόν. Έτσι η μετά μετάγγιση ηπατίτιδα μη-A, μη-B αποτελούσε τη συχνότερη μετά μετάγγιση ηπατίτιδα στις δεκαετίες του '70 και '80 [106]. Η συχνότητα της μετά μετάγγιση ηπατίτιδας C σχετίζεται άμεσα με τον αριθμό και την ποσότητα των παραγώγων αίματος, που μεταγγίστηκαν [99]. Κατά συνέπεια μεγάλο ποσοστό πολυμεταγγιζόμενων ατόμων, που έλαβαν μεταγγίσεις πριν το 1990-91 (χρονολογία που άρχισε η ευρεία χρήση των ανοσοενζυμικών μεθόδων ανίχνευσης των αντισωμάτων έναντι του HCV τόσο για λόγους διαγνωστικούς όσο και για τον αποκλεισμό αιμοδοτών) εμφανίζει χρόνια λοίμωξη από τον HCV: το 80% των θαλασσαιμικών ασθενών, το 46-90% των αιμορροφιλικών και το 75% των ασθενών με ιστορικό μεταγγίσεων λόγω λευχαιμίας [99, 107, 108]. Σήμερα, ο συστηματικός έλεγχος των αιμοδοτών με ευαίσθητες και ειδικές ανοσοενζυμικές μεθόδους (ELISA 2ης και 3ης γενεάς, που ανιχνεύουν την ορομετατροπή σε 7-8 εβδομάδες περίπου από την έκθεση στον ιό) και η χρήση τεχνικών εξουδετέρωσης των ιών κατά την παρασκευή των

παραγώγων αίματος έχει απαλείψει, σχεδόν, τον κίνδυνο της μετάδοσης της νόσου με τις μεταγγίσεις [109]. Στις ΗΠΑ ο κίνδυνος μετάδοσης της HCV λοίμωξης μετά από μετάγγιση, στις μέρες μας, εκτιμάται ότι είναι 0.004-0.0004% για κάθε μονάδα αίματος, που μεταγγίζεται [97]. Παράλληλα, αρχίζουν σε αρκετές χώρες να εφαρμόζονται ακόμα πιο ευαίσθητες τεχνικές ανίχνευσης του ιού στις αιμοδοσίες, όπως η μέθοδος NAT (nucleic acid amplification testing), ώστε να εξαλειφθεί και η σπάνια περίπτωση μη ανίχνευσης των αντι-HCV αντισωμάτων, λόγω του ότι ο αιμοδότης βρίσκεται στην περίοδο παραθύρου από πολύ πρόσφατη μόλυνση. Δυστυχώς, στις αναπτυσσόμενες χώρες, που δεν εφαρμόζουν αυστηρές πρακτικές ελέγχου του αίματος στις αιμοδοσίες, εξακολουθεί να υφίσταται η μετά μετάγγιση μετάδοση της λοίμωξης από τον HCV .

β) Νοσοκομειακή μετάδοση.

Η μετάδοση του HCV εντός του νοσοκομείου, είναι καλά τεκμηριωμένη. Στις αναπτυγμένες χώρες, ο τρόπος αυτός μετάδοσης δεν είναι συχνός, με εξαίρεση τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Η ομάδα αυτών των ασθενών εμφανίζει θετικά αντι-HCV αντισώματα σε ποσοστό 30-70% [97]. Στην Ελλάδα, το ποσοστό κυμαίνεται περίπου στο 12-17% [110-112]. Το ποσοστό της HCV λοίμωξης, μεταξύ των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, είναι πιθανό να είναι ακόμη μεγαλύτερο, γιατί, λόγω ανοσοκαταστολής των ασθενών αυτών, υπάρχει η πιθανότητα ο τίτλος των παραγόμενων αντισωμάτων να είναι χαμηλός (κάτω από το όριο ανιχνεύσεως με τις συνήθεις μεθόδους). Παρ' όλα αυτά, η πιθανή ύπαρξη ιαιμίας, με τη χρήση μοριακών τεχνικών σε αντι-HCV αρνητικούς αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, είναι αμφιλεγόμενη [113]. Ο υψηλός

επιπολασμός της HCV λοίμωξης στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς σχετίζεται με: α) τον αριθμό των μεταγγίσεων, β) τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης (κύριος παράγοντας κινδύνου) και γ) την οριζόντια μετάδοση από ασθενή σε ασθενή [111, 112, 114].

Η νοσοκομειακή μετάδοση φαίνεται να αποτελεί μια από τις κυριότερες πηγές μόλυνσης σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες, λόγω της πλημμελούς εφαρμογής των κανόνων υγιεινής και πρόληψης της μετάδοσης των λοιμώξεων. Η εφαρμογή μη ασφαλών πρακτικών διενέργειας ενέσεων ενέχει σοβαρό κίνδυνο μετάδοσης της HCV λοίμωξης, που υπολογίζεται σε 2,3 με 4,7 εκατομμύρια νέες λοιμώξεις ετησίως [115]. Τέτοιες πρακτικές αποτελούν: η επαναλαμβανόμενη χρήση βελονών και συριγγών, που κανονικά είναι μιας χρήσης, η μόλυνση των φιαλιδίων πολλαπλών δόσεων, η επιτέλεση ενέσεων εξωνοσοκομειακά, συχνά από άτομα ξένα προς το χώρο παροχής υπηρεσιών υγείας, η κατάχρηση ενέσιμων φαρμάκων, που θα μπορούσαν το ίδιο αποτελεσματικά να χορηγηθούν από το στόμα, η επαναλαμβανόμενη χρήση βελονών κατά την επιτέλεση παραδοσιακών τεχνικών (όπως διενέργεια 'κοφτών' βεντουζών, σκαρφισμού κλπ). Παρ' όλο, που η νοσοκομειακή μετάδοση είναι σπάνια πηγή λοίμωξης στις αναπτυγμένες χώρες, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετάδοσης του ιού σε νοσηλευόμενους ασθενείς, όπως η περιγραφείσα από Σουηδούς μελετητές μετάδοση HCV λοίμωξης σε 37 ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα, που νοσηλεύθηκαν εκ περιτροπής στους ίδιους θαλάμους κατά το διάστημα 1990-93. Η μετάδοση της νόσου θεωρήθηκε ως ενδονοσοκομειακή από ασθενή σε ασθενή [116]. Επιπλέον έχει αναφερθεί η μετάδοση της HCV λοίμωξης μετά από ενδοσκοπηση στη Γαλλία, που αποδόθηκε στην πλημμελή απολύμανση του ενδοσκοπίου [117]

καθώς και μεμονωμένες περιπτώσεις μετάδοσης από ιατρό σε ασθενείς [118, 119]. Παγκοσμίως, οι ασχολούμενοι στο χώρο της υγείας αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου. Προοπτικές μελέτες υπολογίζουν ότι μετά από τρύπημα με βελόνα με αίμα από HCV θετικό ασθενή το 2-5% των ατόμων θα αναπτύξει τη λοίμωξη [120].

γ) Ενδοφλέβια χρήση τοξικών ουσιών.

Σε αντίθεση με την νοσοκομειακή, η μετάδοση μέσω της ενδοφλέβιας χρήσης τοξικών ουσιών ευθύνεται για το μεγαλύτερο ποσοστό των HCV λοιμώξεων στις αναπτυγμένες χώρες. Ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης στους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών, κυμαίνεται στο 31-98% στις διάφορες χώρες [99, 121]. Για τη λοίμωξη στους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ευθύνονται, κυρίως, η ανταλλαγή βελονών, η χρήση μη αποστειρωμένων συρίγγων και λιγότερο το τατουάζ ή οι κοινωνικοοικονομικές συνθήκες [42, 43]. Η μόλυνση από τον ιό επέρχεται χρονικά πολύ νωρίς από την έναρξη της ενδοφλέβιας χρήσης τοξικών ουσιών, με αποτέλεσμα το 20-40% των χρηστών να έχουν μολυνθεί κατά τον πρώτο χρόνο της χρήσης, ποσοστό, που ανέρχεται στο 92% γι' αυτούς που κάνουν χρήση πάνω από 5 χρόνια [97].

3.2.2. *Μετάδοση του HCV με τη μη παρεντερική οδό*

α) Σεξουαλική και ενδοοικογενειακή μετάδοση.

Σπάνια ο HCV μπορεί να μεταδοθεί μεταξύ ερωτικών συντρόφων καθώς και ενδοοικογενειακά. Η συχνότητα της HCV λοίμωξης, είναι

μεγαλύτερη μεταξύ ατόμων με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους, χωρίς μέτρα προφύλαξης ή σε συσχετισμό με σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, ομοφυλόφιλων ανδρών, ερωτικών συντρόφων χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών και κοινών γυναικών [99]. Υπάρχουν, παρ' όλα αυτά αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με τη δυνατότητα σεξουαλικής μετάδοσης της λοίμωξης: άλλες μελέτες αναδεικνύουν υψηλότερα ποσοστά λοίμωξης από ότι ο γενικός πληθυσμός σε ερωτικούς συντρόφους ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη [122] και άλλες υποστηρίζουν ότι η ερωτική επαφή δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου μετάδοσης της HCV λοίμωξης [123]. Γενικά, υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η μετάδοση της ηπατίτιδας C μεταξύ ερωτικών συντρόφων είναι περιορισμένη, ενώ σε μονογαμικές σχέσεις ο επιδημιολογικός κίνδυνος σεξουαλικής μετάδοσης φαίνεται να είναι σχεδόν μηδενικός [97, 99].

Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να συμβαίνει ενδοοικογενειακή διασπορά του HCV, καθόσον η αντι-HCV οροθετικότητα είναι 5-10 φορές μεγαλύτερη μεταξύ οικογενειών με ένα αντι-HCV θετικό μέλος, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό: η συχνότητα της HCV λοίμωξης κατά την ενδοοικογενειακή (μη σεξουαλική) επαφή κυμαίνεται στο 0% ως 11% [99]. Τα παιδιά έχουν μικρότερο κίνδυνο προσβολής σε σχέση με εκείνον που παρατηρείται στους συζύγους. Ο πιθανότερος τρόπος ενδοοικογενειακής μετάδοσης της λοίμωξης είναι η αφανής διαδερμική έκθεση στον ιό με την κοινή χρήση μολυσμένων βελονών, αιχμηρών αντικειμένων (πχ ξυραφάκια) ή οδοντοβουρτσών. Το κατά πόσο υπάρχει πραγματικά αυξημένος κίνδυνος διασποράς της HCV λοίμωξης μεταξύ των συζύγων εκ των οποίων ο ένας είναι αντι-HCV θετικός και κατά πόσο η διάρκεια του έγγαμου βίου παίζει

κάποιο ρόλο στη μετάδοση, αποτελεί θέμα αντικρουόμενων απόψεων στη βιβλιογραφία [99, 124, 125].

β) Περιγεννητική μετάδοση.

Ο κίνδυνος μετάδοσης από τη μητέρα στο παιδί υπολογίζεται στο 2 - 5% περίπου (εύρος 0-15%) και αφορά τις γυναίκες, που εμφανίζουν ιαιμία τη στιγμή του τοκετού (όσο υψηλότερο είναι το HCV-RNA στον ορό της μητέρας, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος μετάδοσης της λοίμωξης στο νεογνό, χωρίς όμως να έχει καθοριστεί το ασφαλές επίπεδο των τιμών του HCV-RNA) ή συνλοίμωξη με τον ιό της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV) [99, 126]. Το είδος του τοκετού (καισαρική τομή ή φυσιολογικός τοκετός) δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά το ποσοστό μετάδοσης, ενώ ο θηλασμός επίσης δε φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη μετάδοση του HCV [1, 7, 97, 99, 126].

3.2.3. Σποραδική ή κρυψιγενής μετάδοση του HCV

Στις μέρες μας ένα ποσοστό 30-70% των ασθενών με χρόνια ή οξεία ηπατίτιδα C δεν αναφέρει κάποιο γνωστό αιτιολογικό παράγοντα συσχέτισης με μόλυνση από τον HCV. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε άρνηση ή απόκρυψη προσωρινής χρήσης ενδοφλεβίων ναρκωτικών στο παρελθόν ή στη λήψη ατελούς ατομικού αναμνηστικού και σεξουαλικού ιστορικού από τον θεράποντα ιατρό. Επιπλέον, τόσο το άγνωστο φάσμα πιθανής μετάδοσης της HCV λοίμωξης μέσω ιατρικών πρακτικών ρουτίνας (π.χ. χορήγηση αναισθησίας, αιμοληψίες κλπ), όσο ο μεγάλος αριθμός υποκλινικών μολύνσεων και η μακρά ασυμπτωματική περίοδος της χρόνιας ηπατίτιδας C,

μπορεί να συμβάλλουν στην ύπαρξη υψηλού ποσοστού κρυψιγενών λοιμώξεων .

3.3. Κλινική εικόνα- πορεία και έκβαση της ηπατίτιδας C.

Ο χρόνος επώασής της κυμαίνεται από 3-26 εβδομάδες (μέσος χρόνος 8 εβδομάδες), αν και είναι δυνατόν να περιορίζεται σε μόνο 2-24 ημέρες σε ασθενείς που αποκτούν τη λοίμωξη από παράγωγα αίματος. Είναι συνήθως (80-90% των περιπτώσεων) μια ύπουλη, σιωπηλή και ασυμπτωματική νόσος που καταλήγει σε χρονιότητα σε πολύ μεγάλο ποσοστό (80-85% των κρουσμάτων). Μόνο το 5-10% των πασχόντων από οξεία λοίμωξη εμφανίζουν ίκτερο και ο ασθενής ενδέχεται να είναι τελείως ασυμπτωματικός.

Οι αμινοτρανσφεράσες αυξάνονται στις 7-8 εβδομάδες από τη μόλυνση και συνήθως είναι μετρίως μόνο αυξημένες στον ορό. Το HCV RNA μπορεί να ανιχνευθεί 3-6 εβδομάδες μετά τη μόλυνση [42]. Στους ασθενείς που αναρρώνουν τελείως, το HCV RNA παύει να ανιχνεύεται στον ορό αλλά το αντίσωμα (αντι-HCV) επιμένει για μήνες.

Μετά από 1 έτος, η πλειοψηφία των πασχόντων από μετά μετάγγιση ηπατίτιδα C, εξακολουθεί να εμφανίζει αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς θα εμφανίσουν χρόνια ηπατίτιδα και ποσοστό 20% θα αναπτύξει κίρρωση μετά από 15-20 έτη, ενώ ένα σημαντικό ποσοστό θα αναπτύξει ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Δυστυχώς η νόσος διαδράμει αθόρυβα και χαρακτηρίζεται από διακυμάνσεις των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα ορισμένες φορές τη διάγνωση της νόσου στα τελικά στάδια.

Δεκαέξι χρόνια μετά την ανακάλυψη του HCV, η φυσική ιστορία της νόσου παραμένει θέμα διχογνωμιών, με τις απόψεις να κυμαίνονται μεταξύ δύο άκρων: ότι η HCV λοίμωξη είναι μία σαφώς σοβαρή κατάσταση με μεγάλη πιθανότητα μετάπτωσης σε χρόνια ηπατική νόσο τελικού σταδίου, έως την άποψη ότι η πλειονότητα των ασθενών με HCV λοίμωξη ακολουθούν καλοήγη πορεία [127].

Η δυσκολία της μελέτης της φυσικής ιστορίας της νόσου έγκειται στην ασυμπτωματική της έναρξη [128], την αργή εξέλιξη της χρόνιας νόσου [128-130] και την ευνόητη δυσκολία επιτέλεσης προοπτικών μελετών με διαδοχικές βιοψίες μεγάλου αριθμού μη θεραπευόμενων ασθενών [130-132].

Ο L.B. Seeff [127], κάνοντας πρόσφατα μια ανασκόπηση στις μελέτες, που αφορούν τη φυσική ιστορία της HCV λοίμωξης, έδειξε ότι, ο ρυθμός προόδου και τα ποσοστά μετάπτωσης σε ηπατική νόσο τελικού σταδίου, ποικίλλουν ανάλογα με τον εξεταζόμενο πληθυσμό (άλλες συμπεριέλαβαν αιμοδοτικό πληθυσμό και άλλες νοσηλευόμενους) αλλά και το είδος της μελέτης [132].

Η φυσική πορεία της χρόνιας ηπατίτιδας C ακολουθεί αυτή της χρόνιας λοίμωξης από τον HBV (ανάπτυξη κίρρωσης, ηπατοκυτταρικού καρκίνου) (Σχήμα 3). Μακροχρόνια η πρόγνωση της χρόνιας λοίμωξης από τον HCV είναι χειρότερη από την πρόγνωση της χρόνιας ηπατίτιδας B (Σχήματα 2 και 3). Αντίθετα η ταχύτητα εμφάνισης των επιπλοκών είναι σαφώς βραδύτερη στη χρόνια νόσηση από τον HCV σε σχέση με την αντίστοιχη της ηπατίτιδας B. Ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου μπορεί να συμβεί σπάνια και σε μη κίρρωτικό ήπαρ. Τέλος αυτόματη ύφεση της χρόνιας ηπατίτιδας C, με

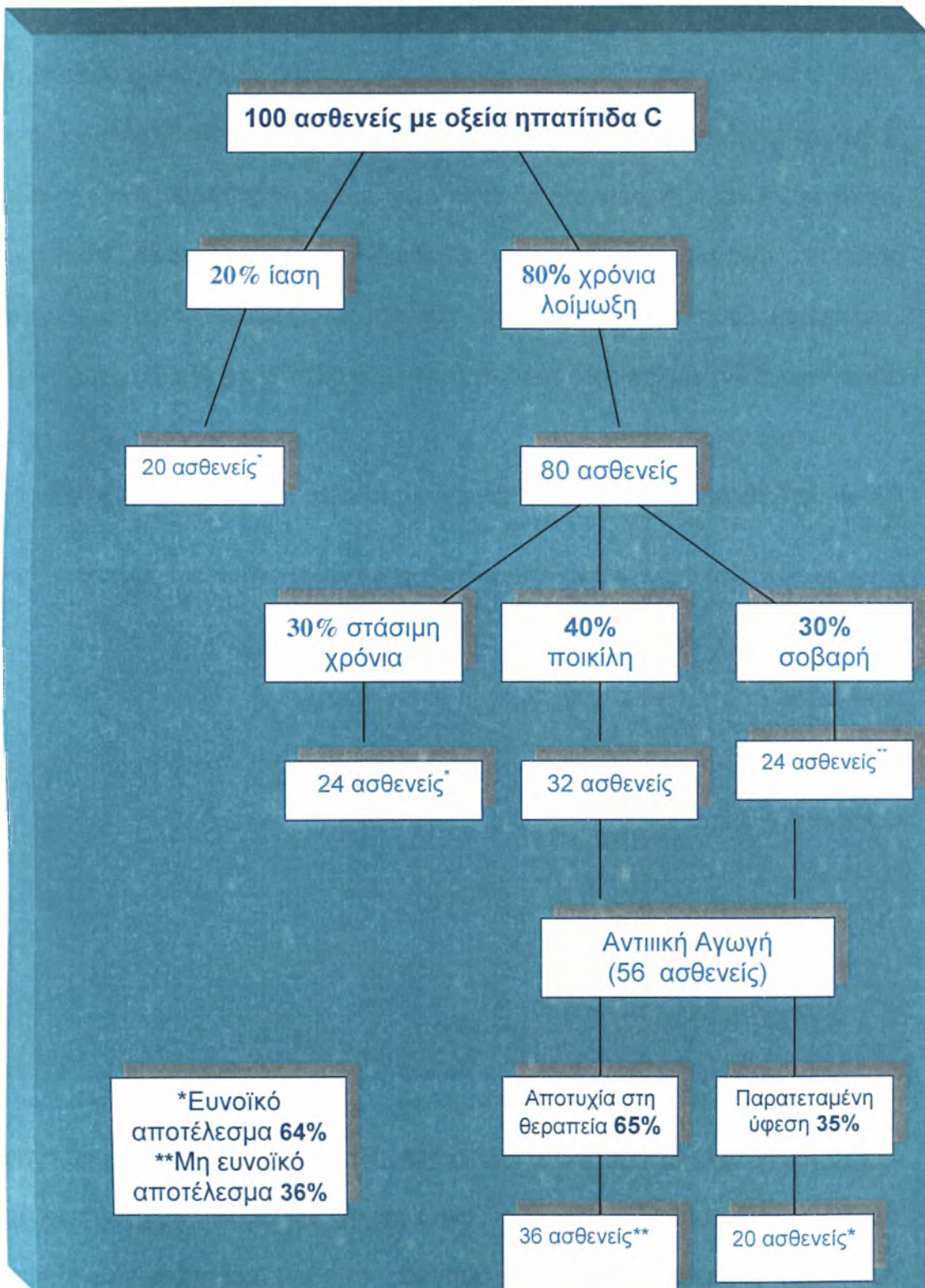
εξαφάνιση του HCV-RNA από τον ορό και το ήπαρ, είναι εξαιρετικά σπάνιο φαινόμενο [1].

Πάντως, σχηματικά, για τη φυσική ιστορία της HCV λοίμωξης, φαίνεται, από τις υπάρχουσες μελέτες, να ισχύουν τα ακόλουθα (Σχήμα 4): ο χρόνος επώασης της οξείας λοίμωξης κυμαίνεται στις 2-26 εβδομάδες (συνήθως 6-12). Στην πλειονότητα των ασθενών (65-75%) η νόσος είναι ασυμπτωματική και ανικτερική. Η μετάπτωση σε οξεία κεραυνοβόλο ηπατίτιδα θεωρείται πολύ σπάνια (<1%). Στο 20% περίπου των ατόμων με οξεία λοίμωξη, η νόσος αυτοπεριορίζεται και ιάται (το ποσοστό αυτό είναι πιθανώς να προσεγγίζει έως το 30-50% σε κάποιες ομάδες πληθυσμού, όπως τα παιδιά και νέες γυναίκες [133-135] και σε οξεία λοίμωξη από τον HCV που δεν σχετίζεται με μετάγγιση [136]). Στο 80-85% η νόσος θα μεταπέσει σε χρόνια. Από την τελευταία αυτή ομάδα, οι 24 ασθενείς (30% του συνόλου) θα έχουν στάσιμη (stable) χρόνια ηπατίτιδα, οι 32 (40% του συνόλου) θα έχουν ποικίλη εξέλιξη, ενώ οι υπόλοιποι 24 (30% του συνόλου) θα αναπτύξουν σοβαρή ηπατοπάθεια. Επίσης, το 56% των ασθενών με χρόνια λοίμωξη θα χρειαστεί θεραπεία, από τους οποίους το 35% θα έχει παρατεταμένη ιολογική και βιοχημική ύφεση.

Σχήμα 3. Κλινική Εξέλιξη της Χρόνιας Ηπατίτιδας C [1]



Σχήμα 4. Φυσική ιστορία της HCV λοίμωξης [128].



3.4. Εξωηπατικές εκδηλώσεις HCV λοίμωξης.

Παράλληλα με τη συνεχή φλεγμονή και βλάβη του ηπατικού ιστού, η χρόνια ηπατίτιδα C έχει συσχετιστεί, με ευρύ πεδίο εξωηπατικών εκδηλώσεων (Πίνακας 7), ενώ η μειονότητα μόνο των ασθενών παρουσιάζει κλινικώς σημαντικά ευρήματα εξωηπατικής νόσου [137, 138]. Γεγονός είναι, ότι κανένας άλλος ηπατοτρόπος ιός δεν φαίνεται να προκαλεί τόσο ποικίλες και σημαντικές αλληλεπιδράσεις με το ανοσολογικό σύστημα [138].

Πίνακας 7. Εξωηπατικές αυτοάνοσες εκδηλώσεις της χρόνιας ηπατίτιδας C [139].

<i>Με ισχυρή συσχέτιση με τη χρόνια HCV λοίμωξη</i>	<i>Με πιθανή συσχέτιση με τη χρόνια HCV λοίμωξη</i>
<i>Μεικτή κρουσφαιριναιμία</i>	Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
<i>Μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα</i>	Σποραδική όψιμη δερματική πορφύρα
<i>Οζώδης πολυαρτηρίτιδα</i>	Απλαστική αναιμία
<i>Σύνδρομο Sicca</i>	Αυτοάνοση θρομβοπενία
	B-κυτταρικό λέμφωμα
	Αρθρίτιδα
	Περιφερική νευροπάθεια
	Σακχαρώδης διαβήτης
	Ομαλός λειχήνας
	Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση
	Έλκος κερατοειδούς Mooren
	Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Σημαντικές προσπάθειες έχουν γίνει ώστε να διευκρινιστεί αν αυτές οι αυτοάνοσες διαταραχές, που σχετίζονται με την χρόνια HCV λοίμωξη, είναι διεργασίες κατευθυνόμενες από αντιγόνα του ιού και επομένως άμεσα σχετιζόμενες με τη λοίμωξη, ή κατευθυνόμενες από αυτοαντιγόνα ανεξάρτητα

από την παρουσία του HCV, ώστε τελικά η θεραπεία να κατευθύνεται ανάλογα με την προέχουσα εκδήλωση της νόσου [140, 141].

Τη βάση της θεραπείας της χρόνιας ηπατίτιδας C, αποτελεί η INF-α, η οποία είναι μια κυτταροκίνη, που ασκεί την αντι-ιική δράση της, είτε μέσω διαφόρων κυτταρικών ενζυμικών οδών (πχ η πρωτεΐνη Mx, η πρωτεϊνική κινάση PKR κλπ), είτε μέσω ανοσοτροποποιητικών μηχανισμών, που ενισχύουν την χυμική και κυτταρική ανοσολογική απάντηση [142]. Πρέπει, κατά συνέπεια, να τονιστεί, ότι οι HCV-θετικοί ασθενείς με προεξάρχουσες αυτοάνοσες εκδηλώσεις χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής, όσον αφορά στην απόφαση έναρξης αντι-ιικής θεραπείας με INF, λόγω πιθανών καταστροφικών συνεπειών από την έξαρση των αυτοάνοσων εκδηλώσεων από τη δράση της [141].

Τα ειδικά χαρακτηριστικά του ιού και του ξενιστή, που προδιαθέτουν στην εμφάνιση εξωηπατικών εκδηλώσεων δεν έχουν διαλευκανθεί. Φαίνεται, όμως, ότι οι εξωηπατικές εκδηλώσεις του HCV, δε συσχετίζονται με το γονότυπο του ιού, αλλά πιθανόν με τη γενετική προδιάθεση του ξενιστή [143, 144]. Η πιο συχνή από τις εξωηπατικές εκδηλώσεις της χρόνιας HCV λοίμωξης είναι η μεικτή κρουσφαιριναιμία [62]. Υποομάδες των ασθενών με μεικτή κρουσφαιριναιμία αναπτύσσουν νεφρική προσβολή, ήπιο σύνδρομο Sjogren και λέμφωμα. Παρ' όλα αυτά μερικοί ασθενείς αναπτύσσουν τις προαναφερθείσες εκδηλώσεις χωρίς να συνυπάρχει κρουσφαιριναιμία, υποδεικνύοντας μια ατελή αλληλοεπικάλυψη των εξωηπατικών εκδηλώσεων της HCV λοίμωξης [145](Σχήμα 5).

Σχήμα 5. Ατελής αλληλοεπικάλυψη των εξωηπατικών εκδηλώσεων της χρόνιας HCV λοίμωξης [145].



3.4.1. Εξωηπατικές εκδηλώσεις με ισχυρή, γενικώς αποδεκτή συσχέτιση με την ηπατίτιδα C.

α) Ιδιοπαθής Μεικτή Κρυσφαιριναιμία (IMK)

Η IMK, που προσβάλλει 36-56% των ασθενών αποτελεί την πιο καλά τεκμηριωμένη εξωηπατική εκδήλωση της χρόνιας HCV λοίμωξης [62, 137, 146, 147].

Η κρυσφαιριναιμία όπως προαναφέρθηκε στις εξωηπατικές εκδηλώσεις της HBV, χαρακτηρίζεται από την παρουσία στον ορό κυκλοφορούντων ανοσοσφαιρινών, που καθιζάνουν σε θερμοκρασίες 2-8°C και επαναδιαλυτοποιούνται με επαναθέρμανση στους 37°C. Σύμφωνα με την ταξινόμηση των Brouet et al [61], η κρυσφαιριναιμία διαιρείται σε τρεις τύπους: στον τύπο I, όπου οι κρυσφαιρίνες αποτελούνται από μονοκλωνικές ανοσοσφαιρίνες (συνήθως βρίσκονται σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα ή νόσο Waldenstrom), στον τύπο II, όπου οι κρυσφαιρίνες αποτελούν

συμπλέγματα πολυκλωνικών IgG ανοσοσφαιρινών με μονοκλωνικούς IgM ρευματοειδείς παράγοντες και στον τύπο III, όπου οι κρυσφαιρίνες αποτελούν συμπλέγματα πολυκλωνικών IgG ανοσοσφαιρινών με πολυκλωνικούς IgM ρευματοειδείς παράγοντες. Οι δύο τελευταίοι τύποι μαζί, αποτελούν την ΙΜΚ, με κοινό χαρακτηριστικό ότι οι κρυσφαιρίνες έχουν δράση ρευματοειδούς παράγοντα. Η ΙΜΚ έχει συσχετιστεί με ποικιλία καταστάσεων όπως διάφορες λεμφοϋπερπλαστικές, αυτοάνοσες παθήσεις και οξείες και χρόνιες λοιμώξεις [145].

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών καταδείχτηκε η σαφής ύπαρξη αιτιοπαθογενετικής σχέσης μεταξύ της ΗCV λοίμωξης και της ΙΜΚ [148-152]:

- Ένδειξη υπέρ της σχέσης αυτής αποτελεί, πρώτα απ' όλα, η εύρεση, σε μεγάλη συχνότητα μέχρι 90%, δεικτών της ΗCV λοίμωξης σε ασθενείς με ΙΜΚ [149-153], καθώς και η ανίχνευση αλληλουχιών του ΗCV σε περιφερικά μονοπύρρηνα κύτταρα όπως και μονοπύρρηνα του μυελού των οστών στους περισσότερους ασθενείς, ακόμα και σε απουσία ιαιμίας [154].

- Το ΗCV-RNA του ιού βρέθηκε ότι αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα του κρυσφαιρίματος και απομονώθηκε σε συγκεντρώσεις 10-1000 φορές εκείνων του ΗCV-RNA του ορού [149].

- Η απάντηση τόσο της ΗCV λοίμωξης όσο και της ΙΜΚ στη θεραπεία με INF-α αποτελεί έμμεσο αλλά ισχυρό δείκτη της αιτιοπαθογενετικής τους συσχέτισης [153]. Μάλιστα οι παλαιότερα προτεινόμενες θεραπείες της ΙΜΚ με ανοσοκαταστολή, αντικαθίστανται, πλέον, με αντι-ιική θεραπεία [138, 140], εφόσον η χορήγησή της σχετίζεται με καταστολή των κλινικών εκδηλώσεων της ΙΜΚ και του κρυσφαιρίτη [155].

- Ο HCV είναι, όπως προαναφέρθηκε, ένας λεμφοτρόπος ιός. Παρατεταμένη διέγερση του ανοσολογικού συστήματος από τον ιό φαίνεται να είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση κρουσφαιριναιμίας στους ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη [138]. Η μακρότερη διάρκεια της λοίμωξης ή/και μεγαλύτερη ηλικία του ασθενούς σχετίζονται περισσότερο με την εμφάνιση κρουσφαιριναιμίας [144, 153, 156]. Επίσης, η κρουσφαιριναιμία βρέθηκε ότι σχετίζεται με τον απλότυπο HLA-B8-DR3 [157], ενώ δε φαίνεται να σχετίζεται, στις περισσότερες μελέτες, με τον γονότυπο του HCV [62, 152, 156].

Οι κλινικές εκδηλώσεις της IMK είναι οι αρθραλγίες, η πορφύρα, αδυναμία-καταβολή, συστηματική αγγειίτιδα και σπειραματονεφρίτιδα [145]. Η ύπαρξη κρουσφαιριναιμίας σε ασθενείς με HCV λοίμωξη, σχετίζεται με κλινική συμπτωματολογία σε ποσοστό είτε χαμηλό, 10-25% [140], είτε υψηλό, μεν, ως 66% [62], αλλά με ήπιες, υποκλινικές εκδηλώσεις. Πιθανόν, οι ιστολογικές βλάβες να προκαλούνται από την εναπόθεση στα αγγεία, ανοσοσυμπλεγμάτων και κρουσφαιρινών, που περιέχουν HCV-RNA, αντι-HCV και ρευματοειδείς παράγοντες εναντίον των αντι-HCV αντισωμάτων [140, 145, 158].

β) Σπειραματονεφρίτιδα

Η πιο συχνή νεφρική εκδήλωση της χρόνιας HCV λοίμωξης είναι η μεμβρανομβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (MPGN). Η HCV λοίμωξη, βρίσκεται σε ποσοστό 10-20% των ασθενών με MPGN [145, 159]. Η MPGN στους ασθενείς με ηπατίτιδα C, σχετίζεται συνήθως με την ύπαρξη κρουσφαιριναιμίας, την εναπόθεση κρουϊζήματος και ενεργοποίηση του συμπληρώματος, του οποίου τα επίπεδα βρίσκονται χαμηλά στην

πλειονότητα των ασθενών [139, 145]. Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της MPGN είναι η μικροσκοπική αιματουρία και η πρωτεϊνουρία, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ήπια νεφρική ανεπάρκεια, που σε λίγους εξελίσσεται σε τελικού σταδίου νόσο [145, 159].

Όταν σχετίζεται με κρουσφαιριναιμία, η MPGN φαίνεται να απαντά στη θεραπεία με INF-α, με ελάττωση του HCV-RNA του ορού, του επιπέδου των κρουσφαιρινών και βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας, αν και παρατηρείται υψηλό ποσοστό υποτροπής με τη διακοπή της θεραπείας [139, 140, 159].

γ) Αγγειίτιδα

Η χρόνια ηπατίτιδα C μπορεί να συσχετίζεται με διάφορους τύπους αγγειίτιδας, όπως αγγειίτιδα αγγείων μικρού μεγέθους (που συναντάται σε ασθενείς με συνυπάρχουσα κρουσφαιριναιμία) ή αγγείων μεγαλύτερου μεγέθους (που βρίσκεται σε ασθενείς με οζώδη πολυαρθρίτιδα). Αντι-HCV αντισώματα έχουν βρεθεί σε ποσοστό 5-12% των ασθενών με οζώδη πολυαρθρίτιδα [140]. Σε σχετική μελέτη των Cacoub et al [160], η χορήγηση κορτιζόνης σε συνδυασμό με INF-α είχε πολύ καλά αποτελέσματα στις νευρολογικές εκδηλώσεις ασθενών με HCV-σχετιζόμενη οζώδη πολυαρθρίτιδα, όπως και η χορήγηση INF-α σε HCV θετικούς ασθενείς με πορφύρα στα πλαίσια IMK.

δ) Σύνδρομο Sicca

Ήπια μορφή λεμφοκυτταρικής σιλαδενίτιδας και σύνδρομο sicca (με ξηροστομία ή κερατοεπιπεφυκίτιδα) φαίνεται να είναι συχνή στη χρόνια ηπατίτιδα C (14-57%), αλλά κλινικές εκδηλώσεις και σοβαρές ιστολογικές

διαταραχές όμοιες με του συνδρόμου Sjögren είναι σπάνιες [139, 140, 146]. Οι Pawlotsky et al [146] έδειξαν ότι οι ιστολογικές αλλοιώσεις είναι, κατά κύριο λόγο, περιτριχοειδικές διηθήσεις με λεμφοκύτταρα, ενώ οι σιελογόνοι πόροι είναι άθικτοι και τα αντισώματα αντι-Ro/SS-A, διαγνωστικά του Sjögren, βρίσκονται, συνήθως, αρνητικά [146, 161]. Ωστόσο, τόσο παρατηρήσεις σε HCV θετικούς ασθενείς, που εμφάνιζαν τυπική αυτοάνοση σιελαδενίτιδα όμοια με του πρωτοπαθούς συνδρόμου Sjögren [162, 163], όσο και πειράματα σε διαγονιδιακά ποντίκια, που έφεραν γονίδια του φακέλου του HCV στο γενετικό τους υλικό και εμφάνισαν αδενίτιδα σιελογόνων και δακρυικών αδένων παρόμοια με του συνδρόμου Sjögren [164], υποδεικνύουν πιθανό ρόλο του HCV στην παθογένεση της αυτοάνοσης σιελαδενίτιδας. Επιπλέον, πρόσφατα, από μελέτες με *in situ* υβριδισμό και ανοσοϊστοχημία βιοψιών σιελογόνων αδένων HCV θετικών ασθενών με σύνδρομο Sjögren ή σιελαδενίτιδα, δείχθηκε ότι ο HCV μολύνει και πολλαπλασιάζεται στα κύτταρα των σιελογόνων αδένων, δεν ανιχνεύτηκε, όμως, HCV-RNA στους σιελογόνους αδένες HCV αρνητικών ασθενών με σύνδρομο Sjögren [165].

Επιπλέον, η αυτοάνοση σιελαδενίτιδα φαίνεται να σχετίζεται, όπως και οι προαναφερθείσες εξωηπατικές εκδηλώσεις, πολύ συχνά με την παρουσία κρουσφαιριναιμίας στους ασθενείς με ηπατίτιδα C [140, 166].

3.4.2. Άλλες εξωηπατικές εκδηλώσεις με λιγότερο ισχυρή ή αιφισβητήσιμη συσχέτιση με την ηπατίτιδα C.

α) Non-Hodgkin's λέμφωμα (NHL)

Η παραγωγή κρυσφαιρινών, όπως δεικνύεται από τα παραπάνω, οφείλεται σε μονο- ή πολυκλωνική επέκταση/πολλαπλασιασμό των Β-λεμφοκυττάρων και επομένως θεωρείται ως «οριακή» (καλοήθης/κακοήθης) λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή [139, 166]. Η κρυσφαιριναιμία μπορεί να εξελιχθεί σε Β-κυτταρικό λέμφωμα σε ποσοστό 5-8% [139, 166]. Συσχέτιση, όμως, της HCV λοίμωξης με Β-κυτταρικό NHL έχει αναφερθεί και χωρίς συνύπαρξη μικτής κρυσφαιριναιμίας [153, 167-171]. Η συχνότητα της HCV λοίμωξης μεταξύ των ασθενών με Β-κυτταρικό NHL ποικίλλει από 2% [145, 172] ως 40% [145, 170], με μεγάλες διαφορές γεωγραφικής κατανομής: στη νότια Ευρώπη οι περισσότερες αναφορές βρίσκουν σημαντική συσχέτιση του HCV με τα Β-NHL, ενώ στη βόρεια το αντίθετο. Παρ' όλα αυτά, υπάρχει ομοφωνία στο ότι δεν υπάρχει μάλλον συσχέτιση της HCV λοίμωξης με μη-Β-κυτταρικής αρχής λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα (πχ T-NHL, Hodgkin's lymphoma), ενώ η συσχέτιση του HCV με άλλες Β-κυτταρικές λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές (π.χ. χρόνια λεμφογενή λευχαιμία, μονοκλωνικές γαμμαπάθειες κλπ) βρίσκεται υπό έρευνα [166].

Μια σταθερή γενετική μεταλλαγή, που βρίσκεται στα οζώδη αλλά και μερικά διάχυτα λεμφώματα είναι η μετάθεση t(14;18). Η μεταλλαγή αυτή, φαίνεται να αποτελεί βασικό βήμα της καρκινογένεσης, καθώς οδηγεί σε υπερέκφραση της πρωτεΐνης bcl-2, η οποία εμποδίζει την απόπτωση των κυττάρων. Αυξημένη έκφραση της bcl-2 πρωτεΐνης [166] και αυξημένη

συχνότητα ανίχνευσης της προαναφερθείσας μεταλλαγής [166, 173] βρέθηκε σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C με ή χωρίς κρουσφαιριναιμία ή/και λέμφωμα. Η χρόνια διέγερση του ανοσολογικού συστήματος από τον HCV, πολλαπλασιαζόμενη από την μόλυνση των αιμοποιητικών κυττάρων από τον ιό και τη μεγάλη γενετική ετερογένεια του ιού, πιθανόν να εξηγεί τα τελευταία αυτά ευρήματα και να οδηγεί σε ανάδειξη κλώνου λεμφοκυττάρων προστατευμένου από την απόπτωση, που με τη συσσώρευση κι άλλων μεταλλαγών, μπορεί να εξελιχθεί σε αληθή κακοήθεια [166].

Επιπλέον, έχει ανακοινωθεί, πολύ πρόσφατα ύφεση σπληνικού λεμφώματος με λαχνωτά λεμφοκύτταρα σε ασθενείς με HCV λοίμωξη, που εμφάνισαν ιολογική απάντηση μετά από θεραπεία με INF-α μόνη ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, με ή χωρίς κρουσφαιριναιμία με περίοδο παρακολούθησης 2 ετών περίπου [174]. Αυτό αποτελεί έμμεσο δείκτη πιθανής συσχέτισης της HCV λοίμωξης και λεμφωμάτων Β-κυτταρικής αρχής. Οι περισσότεροι ασθενείς, μάλλον, χρειάζονται, σε προχωρημένα στάδια, συστηματική χημειοθεραπεία [145]. Από την άλλη μεριά, μια επίσης πολύ πρόσφατη μελέτη [175], βρήκε ότι η HCV λοίμωξη δεν είχε προηγηθεί της λεμφοϋπερπλαστικής νόσου, εξετάζοντας με PCR για ανίχνευση HCV RNA τους ορούς 95 ασθενών με λεμφοϋπερπλαστική πάθηση. Επομένως, ο ρόλος της HCV λοίμωξης στην αιτιολογία των νεοπλασιών των Β λεμφοκυττάρων και η εμφάνιση των τελευταίων ως εξωηπατικών εκδηλώσεων της HCV λοίμωξης παραμένει υπό αμφισβήτηση.

β) Δερματολογικές εκδηλώσεις

Εκτός από την ψηλαφητή πορφύρα, που παρατηρείται στα πλαίσια αγγειίτιδας ή/και ΙΜΚ, η ΗCV λοίμωξη έχει συσχετιστεί με διάφορες δερματολογικές διαταραχές και κυρίως τη σποραδική όψιμη δερματική πορφυρία (*porphyria cutanea tarda*) και τον ομαλό λειχήνα (*lichen planus*).

Η όψιμη δερματική πορφυρία χαρακτηρίζεται από ευθρυπτότητα δέρματος, βλατίδες και φυσαλίδες, υπέρχρωση και υπερτρίχωση. Το αίτιο είναι η ελάττωση της δραστηριότητας της δεκαρβοξυλάσης του ουροπορφυρινογόνου, που μπορεί να είναι υποκλινική για χρόνια, έως ότου να μειωθεί ακόμη περισσότερο εξαιτίας κάποιας ηπατικής βλάβης, οπότε γίνεται κλινικά εμφανής [139]. Οι απόψεις δίστανται στο κατά πόσο η ΗCV λοίμωξη αποτελεί εκλυτικό παράγοντα εμφάνισης των κλινικών εκδηλώσεων της όψιμης δερματικής πορφυρίας. Σε κάποιες μελέτες, ο μεταβολισμός της πορφυρίνης δείχθηκε ότι δεν επηρεάζεται σε ασθενείς με ΗCV λοίμωξη χωρίς όψιμη δερματική πορφυρία [176], η ΗCV λοίμωξη φαίνεται να έχει μικρή επίδραση στη δράση της ηπατικής δεκαρβοξυλάσης του ουροπορφυρινογόνου [177] και τα χαρακτηριστικά ευρήματα της πορφυρίας φάνηκε ότι βρίσκονται σπάνια σε ασθενείς με ηπατίτιδα C, αν και η πορφυρίνη στα ούρα και το ήπαρ είναι συχνά αυξημένα [178]. Επιπλέον, μερικές μελέτες βρίσκουν χαμηλή συχνότητα όψιμης δερματικής πορφυρίας σε ασθενείς με ηπατίτιδα C (3-8%) [147, 179]. Ωστόσο, πολλές μελέτες έχουν δείξει ισχυρή συσχέτιση της όψιμης δερματικής πορφυρίας με την ΗCV λοίμωξη, βρίσκοντας υψηλή συχνότητα (50-90%) θετικών αντι-ΗCV αντισωμάτων ανάμεσα στους ασθενείς με όψιμη δερματική πορφυρία [180-183]. Αν και δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες για την αποτελεσματικότητα της INF-α σε

HCV θετικούς ασθενείς με όψιμη δερματική πορφυρία, έχουν ανακοινωθεί δύο περιπτώσεις με καλά αποτελέσματα [184, 185].

Ο ομαλός λειχήνας είναι άλλη μια δερματική εκδήλωση, που συνδέθηκε σε μερικές μελέτες από την Ιταλία και την Ιαπωνία με την ηπατίτιδα C, δεν επιβεβαιώθηκε όμως από μελέτες σε άλλες γεωγραφικές περιοχές, γι' αυτό η συσχέτιση του ομαλού λειχήνα με την HCV λοίμωξη είναι αμφιλεγόμενη [166,186]. Η INF-α, που χορηγείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C, φαίνεται να συσχετίζεται περισσότερο με την εμφάνιση ομαλού λειχήνα σε μερικούς HCV θετικούς ασθενείς και όχι τόσο η ίδια η ιογενής λοίμωξη [186].

γ) Αυτοάνοσες νόσοι του θυρεοειδούς

Διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας παρατηρούνται σε 5-10% των ασθενών με ηπατίτιδα C, ποσοστό, που δεν απέχει από το ανευρισκόμενο στον γενικό πληθυσμό [140]. Τα αποτελέσματα διάφορων μελετών υποδεικνύουν, ότι η αυξημένη συχνότητα θυρεοειδικών διαταραχών, που βρίσκεται στους ασθενείς με HCV λοίμωξη, περιορίζεται, συνήθως, στην εύρεση (με συχνότητα 3-36%) υψηλών τίτλων αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, κυρίως σε γυναίκες ασθενείς [139, 140, 145]. Αντιθυρεοειδικά αντισώματα βρίσκονται με υψηλότερη συχνότητα σε HCV θετικούς ασθενείς σε σχέση με ασθενείς με ηπατίτιδα B και υγιείς μάρτυρες [187]. Υψηλοί τίτλοι αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων πριν από θεραπεία με INF-α συσχετίζονται σημαντικά με ανάπτυξη διαταραχών της θυρεοειδικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας [140], ενώ η συχνότητα ανίχνευσής τους φαίνεται ότι αυξάνει (κατά τη διάρκεια της θεραπείας) [139, 188]. Επομένως, αυτό που θεωρείται σημαντικό, προς το παρόν, όσον αφορά την ηπατίτιδα C σε σχέση

με το θυρεοειδή, είναι η εξέταση της θυρεοειδικής λειτουργίας και η ανίχνευση αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων προ της θεραπείας με INF-α, ώστε να διαγνωσθεί εγκαίρως η όποια θυρεοειδική δυσλειτουργία προκύψει, κατά τη διάρκεια της θεραπείας [139, 140].

δ) Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS)

Το APS είναι μια αυτοάνοση διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από αρτηριακές ή φλεβικές θρομβώσεις, καθ' έξιν αποβολές, και συχνά μέτρια θρομβοπενία σε συνδυασμό με παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (aPL) και κυρίως τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (αντι-CL) και το αντιπηκτικό του λύκου [189, 190]. Από τις διάφορες λοιμώξεις, με τις οποίες έχουν συσχετιστεί τα aPL αντισώματα, κυρίαρχη στη βιβλιογραφία είναι η HCV λοίμωξη.

Η συχνότητα ανίχνευσης των αντι-CL αντισωμάτων στην ηπατίτιδα C κυμαίνεται στη βιβλιογραφία από 3.3% ως 46% (Πίνακας 8). Οι διαφορές αυτές στη συχνότητα μπορεί να οφείλονται στις χρησιμοποιούμενες μεθόδους ανίχνευσης των αντι-CL αντισωμάτων και το σχεδιασμό των μελετών. Συγκεκριμένα, έχει σημασία το αν χρησιμοποιήθηκε εμπορική ELISA ή 'homemade', διεθνώς αποδεκτή ELISA για τον προσδιορισμό των αντι-CL αντισωμάτων. Μια πολυκεντρική ανάλυση αξιολόγησης εννέα εμπορικών ELISA για ποσοτικό προσδιορισμό αντι-CL αντισωμάτων, έδειξε αποκλίσεις 31-60% και 6-50% στον προσδιορισμό των IgG και των IgM αντι-CL αντισωμάτων, αντίστοιχα [191]. Οι διαφορές αυτές των αποτελεσμάτων είναι πιο συχνές σε δείγματα με χαμηλό τίτλο αντι-CL αντισωμάτων, όπως εκείνα των ασθενών με HCV λοίμωξη. Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν στο ότι

οι τίτλοι των αντι-CL αντισωμάτων στους ορούς των ασθενών με ηπατίτιδα C είναι χαμηλοί έως μέτριοι και πάντα σημαντικά χαμηλότεροι από αυτούς που βρίσκονται σε ασθενείς με APS [121, 192-196]. Επιπλέον, τα αποτελέσματα μπορεί να ποικίλλουν ανάλογα με το αν συνυπολογίζεται ή όχι η μη ειδική δέσμευση των αντισωμάτων στο πλακίδιο της ELISA. Το πρόβλημα αυτό μπορεί να υπερκεραστεί είτε αφαιρώντας από τις τιμές των δειγμάτων, τις τιμές των κελιών (wells), που δεν έχουν καλυφθεί με το αντιγόνο (καρδιολιπίνη) κατά την διαδικασία εκτέλεσης της ELISA και αντιπροσωπεύουν την μη ειδική δέσμευση, είτε υιοθετώντας πιο αυστηρά σημεία 'cut-off' για τη θετικότητα των αντι-CL αντισωμάτων (πχ: η μέση τιμή των υγιών συν 4 ή 5 σταθερές αποκλίσεις, SD).

Παρόλο που τα αντι-CL αντισώματα ανιχνεύονται συχνά σε ασθενείς με HCV λοίμωξη, όπως φαίνεται από πρόσφατη ανασκόπηση των Dalekos et al [197], οι περισσότερες μελέτες δε βρίσκουν αιτιοπαθογενετική συσχέτιση του APS με την HCV λοίμωξη, καθώς η ύπαρξη θετικών aPL αντισωμάτων στους HCV θετικούς ασθενείς δε σχετίζεται με κλινικές εκδηλώσεις APS ούτε πριν ούτε μετά τη διάγνωση της HCV λοίμωξης [121, 147, 192, 193, 198, 199] (Πίνακας 8). Επιπλέον, στις περισσότερες μελέτες, τα αντι-CL αντισώματα, που ανιχνεύονται σε ασθενείς με HCV λοίμωξη, είναι μη θρομβογενετικά, δηλαδή ανεξάρτητα από συμπαράγοντες [147, 193, 194, 196, 200]. Σε αντίθεση με την πλειονότητα των μελετών, οι Prieto et al [201], βρήκαν ότι η ανίχνευση αντι-CL αντισωμάτων σε 100 ασθενείς με HCV λοίμωξη, συσχετίζεται σημαντικά με θρομβοπενία και προηγούμενα θρομβωτικά επεισόδια, ενώ παράλληλα ανίχνευσαν δείκτες HCV λοίμωξης σε 16.7% των ασθενών με πρωτοπαθές APS. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, παρόλα

αυτά, μπορούν εύκολα να αμφισβητηθούν τόσο λόγω της επιλογής των ασθενών (το 25% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε βιοψία ήπατος είχαν κίρρωση, που σχετίζεται συχνά, ανεξάρτητα από την αιτιολογία της, με αντι-CL αντισώματα [193, 202] όσο και της μεθόδου προσδιορισμού των αντισωμάτων (η μη ειδική δέσμευση συνυπολογίστηκε στις μετρήσεις αυξάνοντας τους τίτλους, ενώ δεν προσδιορίστηκε η εξάρτηση των ανιχνευόμενων αντι-CL αντισωμάτων από συμπαράγοντες, ώστε να αποδειχθεί ότι ανήκουν στα αυτοάνοσα, παθογενετικά aPL αντισώματα). Επιπλέον, η εύρεση HCV λοίμωξης σε μερικούς ασθενείς με APS, μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα μετάδοσης της λοίμωξης στους ασθενείς αυτούς, λόγω των πολλαπλών εισαγωγών τους σε νοσοκομεία για θεραπεία [197]. Εξάλλου, πιο πρόσφατη μελέτη των Munoz-Rodriguez et al [203], έδειξε αντίθετα αποτελέσματα από αυτή των Prieto et al, βρίσκοντας την ίδια συχνότητα HCV λοίμωξης σε 88 ασθενείς με APS και σε υγιείς μάρτυρες της ίδιας γεωγραφικής περιοχής.

Ο μηχανισμός παραγωγής αντι-CL αντισωμάτων κατά τη χρόνια ηπατίτιδα C δεν είναι γνωστός, αλλά υπάρχουν διάφορες υποθέσεις. Είναι πιθανό ότι T βοηθητικά λεμφοκύτταρα εναντίον ιικών αντιγόνων, που εκφράζονται στην επιφάνεια των μολυσμένων ηπατοκυττάρων να υποβοηθούν την αυτοαντιδραστικότητα των B λεμφοκυττάρων, οδηγώντας στην χρόνια B λεμφοκυτταρική ενεργοποίηση. Παρόλα αυτά οι Cacoub et al [147, 196] και οι Stoeber et al [204] έδειξαν ότι η πολυκλωνική B λεμφοκυτταρική ενεργοποίηση από τον HCV δε σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα αντι-CL αντισωμάτων. Άλλος πιθανός μηχανισμός είναι η παραγωγή αντι-CL αντισωμάτων λόγω της αυξημένης έκφρασης στην

επιφάνεια των ηπατοκυττάρων φωσφολιπιδίων, εξαιτίας της HCV-προκαλούμενης ηπατικής βλάβης και ηπατοκυτταρικής απόπτωσης [192, 193, 196, 199]. Επιπρόσθετα, η μοριακή μίμηση ως προτεινόμενος μηχανισμός παραγωγής αντι-CL αντισωμάτων δε φαίνεται να ευσταθεί καθώς οι Ordi-Ros et al [194] απέτυχαν να βρουν οποιαδήποτε διασταυρούμενη αντιδραστικότητα μεταξύ των αντι-CL αντισωμάτων και πρωτεϊνών του HCV. Τέλος, πρόσφατα οι Cacoub et al [147] έδειξαν ότι η συχνότητα ανίχνευσης αντι-CL αντισωμάτων ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς με HIV/HCV συνλοίμωξη παρά στους ασθενείς με HCV λοίμωξη, υποδεικνύοντας ότι ο HIV πιθανώς σχετίζεται περισσότερο με την παραγωγή των αντισωμάτων αυτών από τον HCV.

Πίνακας 8. Συχνότητα ανίχνευσης αντι-CL αντισωμάτων σε ασθενείς με ηπατίτιδα C [197].

Μελέτη	Νο ασθενών	Αντι-CL (+), %	Εκδηλώσεις APS
<i>Dalekos et al [121]</i>	82	21.9	Απουσίες
<i>Al-Saeed et al [205]</i>	44	27.3	
<i>Matsuda et al [198]</i>	56	12.5	Απουσίες
<i>Prieto et al [201]</i>	100	22	10/22 (45.4%)
<i>Giordano et al [200]</i>	50	12/46 (δύο συχνότητες ανάλογα με την τεχνική)	Απουσίες
<i>Leroy et al [193]</i>	115	20.8/30.4 (δύο συχνότητες προ και μετά θεραπείας με IFN)	6/37 (16.2%)
<i>Cacoub et al [196]</i>	46	19.5	Απουσίες
<i>Biron et al [202]</i>	124	33	1/41 (2.4%)
<i>Mangia et al [199]</i>	136	8.1	Απουσίες
<i>Baid et al [206]</i>	18	33.3	5/6 (83.3%)
<i>Dalekos et al [192]</i>	75	37.3	3/28 (12%)
<i>Ordi-Ros et al [194]</i>	243	3.3	Απουσίες
<i>Cacoub et al [147]</i>	298	26.5	3/79 (3.8%)
<i>Sthoeger et al [204]</i>	48	44	Απουσίες
<i>Harada et al [195]</i>	40	40	2/16 (12.5%)
Σύνολο	1475	20.9	30/308 (9.7%)

3.4.3 Παθήσεις, σπανιότερα αναφερόμενες στη βιβλιογραφία ως εξωηπατικές εκδηλώσεις της HCV λοίμωξης

Ο κατάλογος των παθήσεων, που έχουν αναφερθεί ότι συσχετίζονται με την ηπατίτιδα C, είναι μακρύς, και βρίσκεται συνεχώς υπό αναθεώρηση και διερεύνηση [188]. Οι περισσότερες από τις υπόλοιπες παθήσεις του πίνακα 7, έχουν συσχετιστεί με την HCV λοίμωξη σε μικρές μελέτες, πολλές από τις οποίες θεωρούνται μη καλά σχεδιασμένες.

Ο σακχαρώδης διαβήτης και η διαταραγμένη ανοχή της γλυκόζης έχουν συσχετιστεί με την HCV λοίμωξη [207-209]. Φαίνεται όμως, ότι η κίρρωση παρά η HCV λοίμωξη ευθύνεται για την παθολογική σακχαραιμική

καμπύλη, καθώς το 70% των ασθενών με κίρρωση παρουσιάζουν διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης [145, 210].

Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση σε άλλες μελέτες συσχετίζεται με την HCV λοίμωξη [211] και σε άλλες όχι [212]. Το γεγονός, πάντως, ότι η ΙΜΚ μπορεί να επιπλέκεται με διάμεση πνευμονοπάθεια, υποδεικνύει ότι, σε μερικές τουλάχιστο περιπτώσεις, μπορεί να υπάρχει έμμεση συσχέτιση, που πιθανώς οφείλεται στην HCV-σχετιζόμενη ΙΜΚ [166, 213].

Τέλος, ενώ οι αρθραλγίες και μυαλγίες βρίσκονται, στις διάφορες μελέτες, σε ποσοστό 9-60% των ασθενών με HCV λοίμωξη [214] στα πλαίσια γενικών συμπτωμάτων της λοίμωξης, αρθρίτιδα ανευρίσκεται σπάνια [161, 214]. Επιπλέον, η κλινική εικόνα της αρθρίτιδας στους HCV θετικούς ασθενείς φαίνεται ότι είναι ποικίλη [161, 215]. Βέβαια, η συσχετιζόμενη με ΙΜΚ αρθρίτιδα είναι σαφώς ορισμένη, αποτελώντας μια διαλείπουσα, μη διαβρωτική μονο- ή ολιγοαρθρίτιδα των μεγάλων ή μέσου μεγέθους αρθρώσεων [161].

3.5. Πρόληψη – θεραπεία της λοίμωξης από τον HCV.

Όπως αναφέρθηκε προηγούμενα (κεφ. 1.7.γ) ο έλεγχος των αιμοδοτών για αντι-HCV από το 1991 έχει μειώσει τη συχνότητα της ηπατίτιδας C μετά από μετάγγιση, όπως άλλωστε και η μείωση της χρήσεως κοινών συρίγγων και βελονών. Ασφαλές εμβόλιο κατά του HCV δεν υπάρχει και είναι αβέβαιο αν θα κατορθωθεί ποτέ καθώς ο HCV χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια, αυξημένη συχνότητα μεταλλαγών εντός του ξενιστού (quasi species) ενώ τα αντι-HCV αντισώματα δεν είναι εξουδετερωτικά. Επιπλέον,

απαιτούνται πειραματικά πρότυπα για τον πολλαπλασιασμό του ιού, προκειμένου να εκτιμηθούν οι έρευνες της διασταυρωμένης αδρανοποίησης διαφορετικών στελεχών του ιού. Εμβόλια βασισμένα σε αντιγόνα της κάψας του ιού έχουν δοκιμαστεί σε χιμπατζήδες αλλά δεν παρέχουν ανοσία έναντι ετερόλογης ή ομόλογης λοιμώξεως από τον HCV [7].

Όλοι οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C είναι δυνητικά υποψήφιοι για θεραπεία. Απόλυτη ένδειξη για θεραπεία έχουν τα άτομα εκείνα, που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε κίρρωση. Αυτοί χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών, ανιχνεύσιμο HCV-RNA στον ορό και τουλάχιστον μετρίου βαθμού νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα στη βιοψία ήπατος [90, 217]. Σε διάφορες άλλες ομάδες που δεν πληρούν τις παραπάνω προϋποθέσεις, η χορήγηση θεραπείας θεωρείται ότι πρέπει να γίνεται σε εξατομικευμένη βάση [90, 217]. Τέτοιες ομάδες είναι οι ασθενείς με φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες, μεταμοσχευμένοι ασθενείς, ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ασθενείς με αιμορροφιλία ή αιμοσφαιρινοπάθεια, ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, ασθενείς με ενεργό χρήση ναρκωτικών ουσιών ή αλκοόλ, παιδιά και άτομα >70 ετών.

Οι συνδυασμοί INF-α και ριμπαβιρίνης βελτίωσαν σημαντικά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε σχέση με τη μονοθεραπεία με INF-α [218, 219]. Τα μεγαλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης επιτεύχθηκαν με τη χρήση των πεγκυλιωμένων INF-α σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη [220, 221].

Συνολικά ο συνδυασμός των πεγκυλιωμένων INF-α με ριμπαβιρίνη ήταν πιο αποτελεσματικός από το συνδυασμό κλασικών INF-α και ριμπαβιρίνης και από τη μονοθεραπεία με τις πεγκυλιωμένες INF-α [220]. Οι δύο πεγκυλιωμένες INF-α (α-2a και α-2b) επιτυγχάνουν ανάλογα ποσοστά

μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (56% και 54% αντίστοιχα). Παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με επιτυχές θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι η παρουσία γονοτύπων πλην του 1, χαμηλά επίπεδα HCV-RNA (≤ 800.000 IU/ml) κατά την έναρξη της θεραπείας, ηπίου ή μετρίου βαθμού ίνωση και νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα στη βιοψία ήπατος, νεαρή ηλικία (<40 ετών) και μικρότερο σωματικό βάρος [220, 221]. Αναλυτικά, συνδυασμένη θεραπεία 48 εβδομάδων επιτυγχάνει μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση στο 42-46% των ασθενών με γονότυπο 1 και στο 76-82% των ασθενών με γονότυπο 2 και 3 [220, 221]. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι συνδυασμός πεγκυλιωμένης INF- α -2a και ριμπαβιρίνης για 24 εβδομάδες είναι εξίσου αποτελεσματικός με θεραπεία 48 εβδομάδων για τους ασθενείς με γονότυπο 2 και 3 [222]. Αντίθετα ασθενείς με γονότυπο 1 επιτυγχάνουν υψηλότερα ποσοστά μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης μετά 48 εβδομάδες συγκριτικά με 24 εβδομάδες θεραπείας [222]. Παράλληλα, για τους ασθενείς με γονότυπο 1, η χορήγηση ριμπαβιρίνης σε δόση 1000-1200 mg/ημέρα επιτυγχάνει υψηλότερα ποσοστά μακροχρόνια ιολογικής ανταπόκρισης συγκριτικά με χαμηλές δόσεις (800 mg/ημέρα) του φαρμάκου [222].

Με βάση τα παραπάνω οι συστάσεις για θεραπεία των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C ανάλογα με τον υπάρχοντα γονότυπο είναι οι ακόλουθες:

- Οι ασθενείς με γονότυπο 1 θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με πεγκυλιωμένες INF- α και ριμπαβιρίνη για 48 εβδομάδες. Οι συνιστώμενες δόσεις είναι: Πεγκυλιωμένη INF- α -2b σε δόση 1,5 μ g/Kg Σ.Β./εβδομάδα και ριμπαβιρίνη σε δόση 800 mg την ημέρα για ασθενείς με Σ.Β.<65 Kg, 1000mg για ασθενείς με Σ.Β. 65-85 Kg και 1200mg για ασθενείς με Σ.Β.>85 Kg. Η

πεγκυλιωμένη IFN-α-2a χορηγείται σε δόση 180mg/εβδομάδα ανεξάρτητα από Σ.Β. και ριμπαβιρίνη σε δόση 1000mg την ημέρα σε ασθενείς με Σ.Β.<75kg και 1200mg για ασθενείς με Σ.Β.>75kg.

- Οι ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με πεγκυλιωμένες IFN-α και ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες. Οι συνιστώμενες δόσεις είναι: Πεγκυλιωμένη IFN-α-2b σε δόση 1.5mg/kg Σ.Β./εβδομάδα και ριμπαβιρίνη σε δόση 800mg την ημέρα για ασθενείς με Σ.Β.<65kg, 1000mg για ασθενείς με Σ.Β.65-85kg και 1200mg για ασθενείς με Σ.Β.>85kg. Η πεγκυλιωμένη IFN-α-2a χορηγείται σε δόση 180mg/εβδομάδα ανεξάρτητα από Σ.Β. και ριμπαβιρίνη σε δόση 800mg την ημέρα ανεξάρτητα από Σ.Β. Επίσης, οι ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 μπορούν να λάβουν και σχήμα συνδυασμού με κλασική IFN-α και ριμπαβιρίνη, καθότι έχειδειχτεί ότι έχει ανάλογη αποτελεσματικότητα με τα προηγούμενα. Ασθενείς με γονότυπο 4,5,6 θεωρείται ότι θα πρέπει να λαμβάνουν σχήματα που προτείνονται για ασθενείς με γονότυπο 1 [90, 217].

Κύρια παρενέργεια της ριμπαβιρίνης είναι η αιμόλυση. Αντενδείξεις για τη χορήγηση ριμπαβιρίνης είναι η μη ανοχή στο φάρμακο, η ύπαρξη χρόνιων αιμολυτικών συνδρόμων και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας [90, 217].

Ασθενείς, που δεν είχαν παρουσιάσει μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία μπορούν να λάβουν καινούργιο σχήμα, ανάλογα με τον προηγούμενο τύπο θεραπείας, το είδος της προηγούμενης θεραπευτικής ανταπόκρισης (αρχική ανταπόκριση και υποτροπή ή μη ανταπόκριση), την παρουσία παραμέτρων με προγνωστική αξία για την έκβαση της θεραπείας (π.χ. γονότυπος) και τη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου (ήπια ή σοβαρή ίνωση). Βέβαια οι αποφάσεις για

θεραπευτική παρέμβαση στους ασθενείς αυτούς, θα πρέπει να γίνονται σε εξατομικευμένη βάση, αφού δεν έχουν ακόμα δημοσιευθεί αποτελέσματα μελετών, βάσει των οποίων μπορούν να διατυπωθούν συστάσεις για θεραπεία [90].

Η παρουσία λανθάνουσας ιαιμίας από τον HBV σε αντι-HCV θετικούς/HBsAg αρνητικούς ασθενείς δεν φαίνεται να επηρεάζει την πορεία, την έκβαση και την ανταπόκριση στη θεραπεία ασθενών με HCV λοίμωξη [216].

4. ΛΕΠΤΙΝΗ.

Λεπτίνη είναι το όνομα που δόθηκε στην πρωτεΐνη που ανακαλύφθηκε στο γονίδιο *ob/ob*(*obese*) του ποντικίου [223]. Η ανακάλυψη αυτή συντέλεσε στην ταχύτατη παραγωγή της ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης (λεπτίνης). Η κυτταροκίνη αυτή (λεπτίνη) φαίνεται να ελέγχει τον κορεσμό αλλά και την απώλεια βάρους τουλάχιστον στα *ob/ob* ποντίκια [224-226]. Καθώς η λεπτίνη συντίθεται σε λιποκύτταρα και εκκρίνεται από αυτά τα κύτταρα, η συγκέντρωσή της έχει βρεθεί να σχετίζεται θετικά με τη λιπώδη μάζα και επομένως οι συγκεντρώσεις της στον ορό να τείνουν να αυξάνονται στους παχύσαρκους [227].

4.1. Δράση της λεπτίνης.

4.1.α. Θεωρίες για την ενεργειακή ομοιόσταση.

Η παρατήρηση ότι οι όγκοι που προσβάλλουν τη βάση του εγκεφάλου προκαλούν λαιμαργία, παθολογική παχυσαρκία και άλλες ορμονικές ανωμαλίες [228], είναι μια πρώτη ένδειξη της συσχέτισης μεταξύ του εγκεφάλου και της ρύθμισης του σωματικού βάρους. Το σύνδρομο αυτό ονομάζεται *adiposus genitalis* και είχε αποδοθεί αρχικά σε υπολειτουργία της υπόφυσης. Εντούτοις, μετέπειτα έρευνες έδειξαν ότι η αποδιοργάνωση των μονοπατιών του υποθαλάμου είναι μάλλον η αιτία του ανωτέρω συνδρόμου [228, 229]. Βλάβες στη μεσοπρόσθια περιοχή του υποθαλάμου, φαίνεται να οδηγούν σε αυξημένη πρόσληψη τροφής και επομένως παθολογική παχυσαρκία ενώ βλάβες στην πλάγια περιοχή του υποθαλάμου, φαίνεται να

εμποδίζουν την αυθόρμητη διατροφή, οδηγώντας στον θάνατο από αστία [229, 230]. Αυτές οι παρατηρήσεις υπονοούν την ύπαρξη ενός ανατομικού πλαισίου, με δύο όμως σημεία ρύθμισης της σίτισης. Ωστόσο η ιδέα χαρακτηριστικών κέντρων εγκεφάλου, για την ρύθμιση του σωματικού βάρους ήταν αμφισβητήσιμη, καθώς συγκεκριμένες βλάβες του πυρήνα του υποθάλαμου, δεν επέτρεψαν την αναπαραγωγή των παραπάνω φαινοτύπων [228]. Εντούτοις αυτά τα κλασσικά πειράματα, υπέδειξαν αρκετά πειστικά ένα σημαντικό ρόλο του εγκεφάλου στην ενεργειακή ομοιόσταση.

Οι άνθρωποι καθώς και τα περισσότερα θηλαστικά, διατηρούν ένα σταθερό βάρος, παρά τις μικρές διακυμάνσεις στη διατροφή και στην ενεργειακή κατανάλωση. Βασισμένος σε αυτές τις παρατηρήσεις, ο Kennedy [231] ανέφερε την ύπαρξη ενός φυσιολογικού συστήματος, σχεδιασμένου σε ισότιμη ενεργειακή πρόσληψη για κατανάλωση, με στόχο τη διατήρηση του σωματικού βάρους, σε ένα σταθερό επίπεδο [232]. Αυτό το μοντέλο υποστηρίχτηκε από μελέτες στα τρωκτικά, τα οποία οδηγήθηκαν σε αυξημένη θερμιδική πρόσληψη, σαν αποτέλεσμα της αναστολής της εθελοντικής σίτισης, επειδή η στέρηση τροφής ή η χειρουργική αφαίρεση του λιπώδους ιστού, διεγείρει την αναζήτηση τροφής, έως ότου το σωματικό βάρος αποκατασταθεί [233-235]. Παρόλα αυτά είχε αναφερθεί, ότι ένας παράγοντας προερχόμενος από τον λιπώδη ιστό, στέλνει σήμα στον εγκέφαλο, για να ρυθμίσει το σωματικό βάρος και το περιεχόμενο του λίπους. Πειράματα από τον Hervey [236], απέδειξαν ότι η ταυτόχρονη συμβίωση (parabiosis), μεταξύ παχύσαρκων τρωκτικών, με βλάβη στη μεσοπρόσθια περιοχή του υποθαλάμου και φυσιολογικών τρωκτικών, οδήγησε σε αναστολή λήψης τροφής και απώλειας βάρους στα φυσιολογικά τρωκτικά, αντίθετα με τα άλλα,

που ενώ ήταν παχύσαρκα κέρδισαν βάρος. Το ίδιο συνέβη σε αντιπαραβολή άλλου πειράματος, με τη συμβίωση ενός ζεύγους παχύσαρκων τώρα αρουραίων, με βλάβη στη μεσοπρόσθια περιοχή του υποθαλάμου, που και εδώ παρατηρήθηκε υπερβολική αύξηση λήψης τροφής, καθώς και αύξηση βάρους και στους δύο αρουραίους [237]. Αυτά τα ευρήματα αποδεικνύουν, ότι ένας παράγοντας κορεσμού συνδεδεμένος με τον λιπώδη ιστό, ενεργεί στη μεσοπρόσθια περιοχή του υποθαλάμου, για την καταστολή πρόσληψης τροφής και την πρόληψη της παχυσαρκίας [236].

Η αντίληψη, ότι ο λιπώδης ιστός παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην ενεργειακή ομοίωση, κερδίζει έδαφος, καθώς αυτόματες μεταλλαγές ob (obese) και db (diabetes) σε αρουραίους, οδήγησαν σε αύξηση πρόσληψης τροφής και παθολογική παχυσαρκία. Σε αυτά τα κλασσικά πειράματα, ο Coleman [238, 239] παρατήρησε, ότι η συμβίωση των ob/ob και λεπτών (άγριου είδους) ποντικών, είχε σαν αποτέλεσμα την αναστολή λήψης τροφής και απώλεια βάρους στα ob/ob ποντίκια. Σε αντιπαραβολή, το σωματικό βάρος μειώθηκε δραστικά στα άγριου τύπου ή ob/ob ποντίκια, όταν συμβίωσαν με τα db/db ποντίκια, εφόσον τα τελευταία συνέχισαν να κερδίζουν βάρος [239].

Περισσότερο από 4 δεκαετίες αργότερα το ob(ler) γονίδιο είχε ανακαλυφθεί, και το προϊόν του ονομάστηκε λεπτίνη (από την ελληνική ρίζα λεπτος), επειδή καταστέλλει την λήψη τροφής και μειώνει το σωματικό βάρος στα ob/ob ποντίκια [223-226]. Η ανακάλυψη της λεπτίνης, διαφώτισε την πολύπλοκη βιολογία του λιπώδη ιστού. Αντίθετα με την επικρατούσα άποψη για αυτόν, ότι δηλαδή αποτελεί αποθήκη εφοδίων για τριγλυκερίδια, τώρα γνωρίζουμε, ότι αποτελείται από εξειδικευμένα λιποκύτταρα, όπως τα

αγγειακά και ανοσολογικά κύτταρα, τα οποία παίζουν το ρόλο τους, στις πολύπλοκες λειτουργίες ομοιόστασης του λιπώδη ιστού [240]. Ο λιπώδης ιστός εκκρίνει λεπτίνη, αδιπονεκτίνη (adiponectin), ρεζιστίνη (resistin), προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, παράγοντες του συμπληρώματος, στεροειδή και άλλα μόρια, τα οποία ρυθμίζουν δραστικά την ενεργειακή ομοιόσταση του ενδοκρινικού, ανοσολογικού και καρδιοαγγειακού συστήματος [240]. Η αναγνώριση των βιολογικών δράσεων της λεπτίνης, έχει οδηγήσει στην κατανόηση των πολύπλοκων σχέσεων, μεταξύ του λιπώδους ιστού, του νευρικού συστήματος και των περιφερικών οργάνων.

4.1.β. Έλεγχος παραγωγής της λεπτίνης.

Στους ποντικούς, το γονίδιο της λεπτίνης κωδικογραφεί ένα 4,5 kilobase mRNA αντίγραφο, με ένα υψηλά διατηρημένο 167-αμινοξέων πλαίσιο ανοικτού διαβάσματος [223, 241]. Η λεπτίνη είναι μια εξαιρετικά διατηρημένη πρωτεΐνη [223, 242-245]. Εκτός από τον λιπώδη ιστό η λεπτίνη παράγεται σε χαμηλότερα επίπεδα και σε άλλους ιστούς, όπως στο γαστρικό επιθήλιο, τους σκελετικούς μύες και τον πλακούντα [246-249]. Μελέτες έχουν αποδείξει διάφορους ρόλους της λεπτίνης σε αυτούς τους ιστούς. Η έκφραση της λεπτίνης στο στομάχι επάγεται από τη χολοκυστοκίνη και τη γαστρίνη [246], ενώ η λεπτίνη του πλακούντα φαίνεται να επάγεται όταν υπάρχει υποξία αυτού, όπως στην προεκλαμψία και την εκλαμψία, υποδεικνύοντας την πιθανή εμπλοκή της λεπτίνης στην αυξημένη θνητότητα των εγκύων/εμβρύων, που παρατηρείται στην κατάσταση αυτή [247, 248]. Επιπλέον, η *de novo* σύνθεση της λεπτίνης, έχει παρατηρηθεί και στον εγκέφαλο, υποστηρίζοντας μια παρακρινή ή αυτοκρινή δράση αυτής.

Εντούτοις, τόσο η φυσιολογία όσο και η σχέση της παραγόμενης από τον εγκέφαλο λεπτίνης απομένει να διευκρινιστεί [250, 251].

Τα παχύσαρκα άτομα έχουν αυξημένη έκφραση του mRNA της λεπτίνης, καθώς και αυξημένες συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης σε σχέση με τα αδύνατα άτομα. Η έκκριση της λεπτίνης, φαίνεται να εκφράζεται κυρίως μέσω ενός μηχανισμού σύνθεσής της, μολονότι τα επίπεδά της μπορούν να διακυμαίνονται από μηχανισμούς φυσιολογικής ομοιόστασης. Για παράδειγμα, η πτώση της λεπτίνης κατά τη διάρκεια της νηστείας, χωρίς να συμβαίνει μείωση του σωματικού πάχους [252-254]. Αντιστρόφως η έκφραση του mRNA και οι συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης, αυξάνονται μερικές ώρες μετά το φαγητό [254, 255]. Τα αποτελέσματα της διατροφής έχουν μερική σχέση με την ινσουλίνη, όπως φαίνεται, από μία άμεση επαγωγή σύνθεσης της λεπτίνης, η οποία αποδεδειγμένη, όταν τα λιποκύτταρα καλλιεργούνται παρουσία ινσουλίνης [256-259]. Τόσο στον άνθρωπο όσο και στα τρωκτικά, η μετά τη λήψη τροφής αύξηση της λεπτίνης, ακολουθεί την κορυφή έκκρισης της ινσουλίνης [260-262]. Αντίστροφα, η ανεπάρκεια ινσουλίνης έχει σαν αποτέλεσμα, την άμεση μειωμένη έκφραση του mRNA της λεπτίνης και των επιπέδων της πρωτεΐνης [254, 255].

Η λεπτίνη ρυθμίζεται επίσης από τις στεροειδείς ορμόνες (Πίνακας 9). Έχει βρεθεί ότι η χρόνια λήψη γλυκοκορτικοειδών, οδηγεί σε αύξηση της σύνθεσης της λεπτίνης [263-268]. Ένας φυλετικός διμορφισμός της λεπτίνης έχει αναφερθεί σε μερικά είδη [269, 270]. Στους ανθρώπους οι συγκεντρώσεις λεπτίνης είναι αυξημένες στις γυναίκες, σε σχέση με τους άνδρες, ανεξάρτητα από την ηλικία. Η διαφορά αυτή έχει αποδοθεί σε αυξημένη παραγωγή λεπτίνης από τον υποδόριο λιπώδη ιστό, διέγερση της λεπτίνης από τα

οιστρογόνα στις γυναίκες και καταστολή της λεπτίνης από την τεστοστερόνη στους άνδρες [271, 272] [269, 273-276]. Αντίθετα με τον άνθρωπο, στα τρωκτικά οι συγκεντρώσεις λεπτίνης είναι σημαντικά αυξημένες στα αρσενικά, σε σχέση με τα θηλυκά [277]. Οι αιτίες για αυτές τις διαφορές των ειδών δεν είναι ξεκάθαρες.

Πίνακας 9. Παράγοντες που εμπλέκονται στη ρύθμιση της λεπτίνης.

ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΛΕΠΤΙΝΗ	ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΛΕΠΤΙΝΗ
Λιπώδης Ιστός	Νηστεία
Υπερβολική σίτιση	Έκθεση στο κρύο
Παχυσαρκία (εκτός <i>ob/ob</i> μεταλλαγής)	β-αδρενεργικοί αγωνιστές
Ινσουλίνη	Τεστοστερόνη
Γλυκοκορτικοειδή	Στόμαχος
Οξεία φλεγμονή	Σίτιση
Προφλεγμονώδεις Κυτταροκίνες (TNF-α, IL-6)	Χολοκυστοκινίνη
Πλακούντας	
Ινσουλίνη	
Γλυκοκορτικοειδή	
Υποξία/Εκλαμψία	
Σκελετικοί Μύες	
Γλυκόζη	
Γλυκοζαμίνη	
Λιπίδια	

Η λεπτίνη αυξάνεται κατά τη διάρκεια οξείας φλεγμονής (Πίνακας 9). Το γεγονός αυτό αποδίδεται σε επαγωγή της παραγωγής λεπτίνης από ενδοτοξίνες και προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες [278-281]. Αντίθετα, κατεχολαμίνες, σωματοστατίνη και μελατονίνη φαίνεται να μειώνουν την παραγωγή λεπτίνης [266, 282-286]. Υπάρχουν αντιφατικές δημοσιεύσεις, όσον αφορά στις μεταβολές των επιπέδων της λεπτίνης σε σχέση με τις θυρεοειδικές ορμόνες και την αυξητική ορμόνη. Μερικές μελέτες έχουν

παρουσιάζει μια αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης στον υποθυρεοειδισμό, ενώ άλλες έχουν δείξει παρόμοιες μεταβολές της λεπτίνης ή καμία μεταβολή σε υπερθυρεοειδισμό [287-291]. Παρομοίως, η σχέση μεταξύ της αυξητικής ορμόνης και της λεπτίνης, παραμένει αδιευκρίνιστη [288, 292]. Τα επίπεδα της λεπτίνης αυξάνονται στην ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης, πιθανώς σαν αποτέλεσμα αύξησης του σωματικού βάρους [288]. Εντούτοις, αυτός ο συνδυασμός δεν έχει επιβεβαιωθεί σύμφωνα με άλλες μελέτες. Για παράδειγμα η θεραπεία με αυξητική ορμόνη έχει αναφερθεί, ότι μπορεί να επάγει την έκκριση λεπτίνης, αλλά επίσης ότι μπορεί να μην επιφέρει καμία μεταβολή [288, 292].

Στα τρωκτικά η αυξημένη έκφραση του mRNA της λεπτίνης καθώς και η αύξηση της λεπτίνης πλάσματος φαίνεται ότι αναστέλλεται με τη νηστεία [254]. Επιπλέον, ο περιορισμός με ελαφρύτερο πρόγραμμα διατροφής, μετατοπίζει την κορυφή της λεπτίνης του πλάσματος, από νυχτερινή σε ημερήσια [254, 293]. Η μεταβολή της λεπτίνης, συνοδεύεται με μια παράλληλη μεταβολή της ινσουλίνης και της κορτικοστερόνης. Όπως στα τρωκτικά, το ίδιο και στους ανθρώπους η λεπτίνη αυξάνεται τη νύχτα και μειώνεται την ημέρα [261, 262, 294, 295]. Αυτό το γεγονός φαίνεται ότι ρυθμίζεται κυρίως με την ινσουλίνη [261, 262].

Ο ζωηρός ρυθμός της λεπτίνης κατά τη διάρκεια της ημέρας, έχει καταγραφεί, με συχνές αιμοληψίες στους ανθρώπους [294, 295]. Η λεπτίνη εκκρίνεται κατά ώσεις, αντίθετα με την ACTH και την κορτιζόλη και συσχετίζεται θετικά με τις γοναδοτροπίνες, την οιστραδιόλη και τη θυρεοτροπίνη [294, 295]. Η παχυσαρκία είναι συνδεδεμένη, όχι μόνο με τις υψηλές συγκεντρώσεις της λεπτίνης, αλλά και με ένα αυξημένο ημερήσιο

ρυθμό ώσεων έκκρισής της [296, 297]. Οι υγιείς άνδρες και γυναίκες, έχουν παρόμοια συχνότητα ώσεων λεπτίνης. Μολαταύτα το πλάτος των ώσεων είναι περισσότερο από το διπλάσιο του ύψους των στις γυναίκες [296]. Η φυλετική διαφορά, φαίνεται να επηρεάζεται ιδιαίτερα από τη σωματική μάζα ή από το ποσό της απελευθέρωσης της λεπτίνης και της μεταβολής της στη μονάδα του χρόνου, υποστηρίζοντας έτσι ότι οι γυναίκες μπορεί να είναι πιο ανθεκτικές στην ανάδραση (feedback) της λεπτίνης σε σχέση με τους άνδρες [296]. Δυνητικά αυτό μπορεί να υπόκειται στη μεγαλύτερη ευαισθησία, στη σταθερή διατροφή και στη ρύθμιση του σωματικού βάρους στις γυναίκες.

Για να διευκρινιστεί η υποψία, ότι οι μεταβολές στη λεπτίνη του πλάσματος, έχουν σχέση με τα επίπεδα της LH και της οιστραδιόλης, ο Licinio και οι συνεργάτες [295], πήραν πλάσμα από 6 υγιείς γυναίκες κάθε 7 λεπτά για 24 ώρες. Η στατιστική ανάλυση, αποκάλυψε συσχέτιση μεταξύ της λεπτίνης και της απελευθέρωσης της LH, για ένα μικρό διάστημα 42-84 λεπτών. Έτσι ο ρυθμιστής της λεπτίνης ήταν συγχρονισμένος με την LH και την οιστραδιόλη. Επιπλέον, η νυχτερινή αιχμή έκκρισης της λεπτίνης, είχε θετική συσχέτιση με τις ώσεις έκκρισης της LH, ιδίως εκείνες με μεγαλύτερη διάρκεια και μεγαλύτερου πλάτους. Ο νυχτερινός συγχρονισμός της LH και της λεπτίνης, ήταν συνδεδεμένος με μία σπουδαία εξάρτηση με την οιστραδιόλη, αποδεικνύοντας την ύπαρξη ενός λειτουργικού κρίκου μεταξύ της λεπτίνης και του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων [295].

Ο χρόνος παραγωγής της λεπτίνης, κυμαίνεται ανάλογα με την ηλικία. Στα τρωκτικά φαίνεται καθαρά ότι αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι το mRNA και τα επίπεδα της πρωτεΐνης, μειώνονται γρήγορα μετά τον τοκετό, ενώ παρατηρείται μια

παροδική αύξηση στη νεογνική περίοδο, καθώς και μία σταθερή αύξηση στους ενήλικες [270, 293, 298, 299]. Παρόμοιες αλλαγές στην λεπτίνη του πλάσματος έχουν ανακοινωθεί, σε ευρύτετες μελέτες σε αγόρια στην προεφηβική ηλικία, στα οποία η λεπτίνη φαίνεται να ασκεί μια καταλυτική δράση στην ωρίμανση του φύλου [300, 301]. Εντούτοις, δεν έχουν βρεί σημαντικές διαφορές, στα επίπεδα της λεπτίνης μετά τον τοκετό ή ανάλογη συσχέτιση της λεπτίνης με την ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτηριστικών των φύλων [301]. Μέχρι τώρα δεν είναι γνωστό, αν οι μεταβολές στην κυκλοφορούσα λεπτίνη σε σχέση με την ηλικία, εξαρτώνται από τον ρυθμό σύνθεσής της ή την κάθαρσή της.

Οι γενετικές μεταλλαγές της λεπτίνης είναι σπάνιες και ανεξήγητες, σε αυστηρά κλειστούς γονιδιακά πληθυσμούς [302-304]. Εξεταζόμενα μέλη μίας πακιστανικής οικογένειας, έχουν μια απουσία της γουανίνης στο κωδικόνιο 133, με αποτέλεσμα τη σύνθεση μιας περικεκομένης πρωτεΐνης [302, 305]. Μια άλλη γενετική μεταλλαγή (C- σε -T στο κωδικόνιο 105), σε μία τουρκική οικογένεια είχε σαν αποτέλεσμα, την παραγωγή μιας πρωτεΐνης, η οποία δεν μπορεί να εκκριθεί [303, 304]. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ανεπάρκεια της λεπτίνης συνδυάζεται με υπερβολική λήψη τροφής, παθολογική παχυσαρκία, υποθαλαμικό υπογοναδισμό και ανοσοκαταστολή, παρόμοια με τα ob/ob ποντίκια. Επιπλέον, η ετεροζυγωτία του γονιδίου της λεπτίνης, έχει συνδεθεί με την αύξηση του σωματικού λίπους τόσο στα τρωκτικά όσο και στους ανθρώπους, υποδεικνύοντας έτσι τη δράση της λεπτίνης στην παχυσαρκία [306-308].

4.1.γ. Υποδοχείς της λεπτίνης.

Ο πρώτος υποδοχέας λεπτίνης (LEPR) απομονώθηκε από ιστό χοριοειδούς πλέγματος ποντικού, μετά από υπερέκφραση του γονιδίου σε κυτταρικό κλώνο [309]. Εντούτοις, επειδή αυτός ο υποδοχέας υπάρχει και στα db/db ποντίκια είναι φανερό, ότι πρέπει να υπάρχουν και άλλου τύπου υποδοχείς λεπτίνης [310]. Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί 6 διαφορετικές μορφές του υποδοχέα, από "a" έως "f" [232, 311]. Ο υποδοχέας αυτός ανήκει στην υπεροικογένεια των υποδοχέων κυτταροκινών τάξης 1, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από την παρουσία μιας ομόλογης περιοχής στο εξωκυττάριο τμήμα του μορίου. Ο LEPR, έχει σημαντική αμινοξική ομολογία με τους υποδοχείς της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), του ανασταλτικού παράγοντα λευχαιμίας (LIF), του διεγερτικού παράγοντα αποικίας κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και της ογκοστατίνης [311]. Μεταξύ τους οι ισομορφές του LEPR, έχουν παρόμοιο το αμινοτελικό εξωκυτταρικό τμήμα, ενώ αντίθετα διαφέρουν στην ενδοκυττάρια καρβοξυτελική περιοχή τους. Όλες οι ισομορφές πλην της LEPR_e, έχουν διαμεμβρανική περιοχή, ενώ μόνο ο «μακρύς υποδοχέας» LEPR_b έχει εσωκυττάρια δομή, κατάλληλη για την ενεργοποίηση της οδού μεταγωγής σήματος JAK-STAT. Το βιοχημικό αυτό μονοπάτι λειτουργεί μέσω διαδικασιών αυτοφωσφορλίωσης κινασών (JAK) που ενεργοποιούνται από συγκεκριμένες αμινοξικές περιοχές του υποδοχέα με τη διαμεσολάβηση μεταγραφικών παραγόντων (STATs). Αυτά τα μόρια, έχουν υψηλή έκφραση στον υποθάλαμο, στο στέλεχος και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου, οι οποίες ελέγχουν την πρόσληψη τροφής, την αυτόνομη και την νευροενδοκρινή λειτουργία [312]. Αντίθετα με τις παραπάνω ισομορφές ο

LEPR_e στερείται τόσο του διαμεμβρανικού όσο και του εσωκυττάριου τμήματος και κυκλοφορεί σαν «διαλυτός υποδοχέας» [311].

Η db/db μεταλλαγή, προκαλείται από εισαγωγή ενός πρόωρου κωδικονίου τερματισμού στο 3' άκρο της LEPR_b mRNA μεταγράφου, οδηγώντας τελικά στη σύνθεση της LEPR_a [311, 313, 314]. Σαν αποτέλεσμα της μεταλλαγής αυτής τα db/db ποντίκια είναι υπερβολικά στη λήψη τροφής, παθολογικά παχύσαρκα, φυλετικά ανώριμα, παρουσιάζουν διαταραχή της ομοιοστασίας, έχουν αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών και δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με λεπτίνη [313, 314].

Οι μεταλλαγές του LEPR έχουν μελετηθεί κυρίως σε αρουραίους [251, 286, 315-317]. Αυτοί οι αρουραίοι είναι υπερβολικοί στη λήψη τροφής, παχύσαρκοι, υπερλιπιδαιμικοί, έχουν αυξημένα γλυκοκορτικοειδή και αυξημένα επίπεδα γλυκόζης [315, 316].

Οι μεταλλαγές του LEPR είναι σπάνιες στους ανθρώπους. Εξετάζοντας τα μέλη μιας Γαλλικής οικογένειας, διαπιστώθηκε σε θέση splicing στην περιοχή του εξονίου 16 μια σημειακή μεταλλαγή (G σε A), με αποτέλεσμα την κωδικοποίηση προϊόντος με έλλειψη τόσο του διαμεμβρανικού όσο και του ενδοκυττάριου τμήματος του μορίου [318]. Το αποτέλεσμα αυτής της μεταλλαγής είναι ο υποδοχέας να μετατρέπεται σε διαλυτό και να κυκλοφορεί στο αίμα σε υψηλές συγκεντρώσεις συνδεδεμένος με τη λεπτίνη [318]. Όπως και στην περίπτωση των τρωκτικών, άτομα με μεταλλαγμένο υποδοχέα LEPR, είναι υπερβολικά στη διατροφή τους, παθολογικά παχύσαρκα και δεν παρουσιάζουν φυσιολογική φυλετική ωρίμανση [318]. Επιπλέον, αυτοί οι ασθενείς έχουν αδυναμία απόκρισης στη δράση της ορμόνης απελευθέρωσης της θυρεοτροπίνης (TRH) και της ορμόνης απελευθέρωσης της αυξητικής

ορμόνης (GHRH). Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι η λεπτίνη διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην νευροενδοκρινή ρύθμιση [318].

4.1.δ. Ενδοκυτταρικό σήμα μεταγωγής της λεπτίνης.

Η λεπτίνη κυκλοφορεί σαν μια πρωτεΐνη 16kD, εν μέρει συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος [297, 319]. Συνήθως υπάρχει μια ισορροπία μεταξύ της συνδεδεμένης και της ελεύθερης μορφής με την τελευταία να αποτελεί την «βιοδραστική μορφή» του μορίου. Μελέτες έχουν δείξει, ότι ο λόγος δεσμευμένης προς ελεύθερη λεπτίνη, αυξάνεται στην παχυσαρκία, στην εγκυμοσύνη και σε μεταλλαγές του LEPR [297, 318, 319]. Μια συμπληρωματική «αποθήκη» λεπτίνης, μπορεί να υπάρχει σε διάφορους ιστούς και να συνεισφέρει στην διατήρηση της συγκέντρωσης της λεπτίνης του πλάσματος [320]. Όπως και σε όλες τις πρωτεΐνες που ανήκουν στην υπερικογένεια αυτή όπως οι υποδοχείς των τάξης 1 κυτταροκινών, π.χ. IL-6, LIF, ογκοστατίνη M, αυξητική ορμόνη και προλακτίνη, το σήμα μεταγωγής της λεπτίνης μεταδίδεται κυρίως μέσω του JAK-STAT βιοχημικού μονοπατιού [321-325].

Η LEPRb έχει τρία αμινοξικά κατάλοιπα τυροσίνης στην ενδοκυττάρια περιοχή, που αντιστοιχούν στις θέσεις Y985, Y1077 και Y1138 στα ποντίκια, τα οποία θεωρούνται μείζονος σημασίας για τη λειτουργικότητα του μορίου. Ο αναγκαίος ρόλος της θέσης Y1138 μελετήθηκε σε ποντίκια, με την αντικατάσταση αυτού του καταλοίπου με σερίνη [322]. Όπως και στα db/db ποντίκια [326], τα LEPR^{S1138} ομόζυγα ποντίκια εμφανίζονται υπερβολικά στη λήψη τροφής και παχύσαρκα, αλλά σε αντίθεση με τα db/db ποντίκια, οι ομοζυγώτες της LEPR^{S1138}, επιτυγχάνουν φυσιολογική φυλετική ωρίμανση,

γονιμότητα και σωματική ανάπτυξη [322]. Επιπλέον οι ομοζυγώτες της LEPR^{S1138}, ήταν λιγότερο υπεργλυκαιμικοί [322].

Παρόλο που η λεπτίνη εισέρχεται στον εγκέφαλο μέσω ωσμωτικών μηχανισμών, οι ακριβείς δομές που είναι υπεύθυνες για το πέρασμά της διαμέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού παραμένουν άγνωστες [327, 328]. Δεδομένου ότι πρόκειται για πεπτιδική ορμόνη, όπως συμβαίνει και σε άλλες πολυπεπτιδικές ορμόνες, είναι λογικό να υποθέσει κανείς πως ο LEPR λειτουργεί μέσω διαδικασίας ενδοκύτωσης κυστιδίων [277]. Δεδομένου ότι οι βραχείς υποδοχείς LEPRs βρίσκονται και σε αγγεία του εγκεφάλου, τους νεφρούς, το ήπαρ, τους πνεύμονες και στα γεννητικά όργανα, είναι λογικό να υποθέσει κανείς ότι οι υποδοχείς αυτοί μπορούν να σχετίζονται με τη μεταφορά λεπτίνης [257, 329-331]. Επιπρόσθετα η λεπτίνη είναι παρούσα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY), αλλά το γεγονός ότι είναι σημαντικά μειωμένη στο γενετικό κλώνο τρωκτικών Koletsky (παχύσαρκη ποικιλία που χαρακτηρίζεται από ολική έλλειψη LEPRs), υποδεικνύει ότι πιθανόν και άλλοι παράγοντες, εκτός από τον LEPRs εμπλέκονται στην μεταφορά της λεπτίνης στον εγκέφαλο [317, 332]. Επιπλέον, είναι αμφίβολο ότι το ENY αποτελεί σημαντική πηγή λεπτίνης για τους νευρώνες, δεδομένου ότι η συγκέντρωση της λεπτίνης στο ENY, είναι χαμηλότερη σε σχέση με αυτή του πλάσματος. [329, 330, 333-335].

Παρά την ευρύτατη κατανομή του LEPRs στον εγκέφαλο και στα περιφερικά όργανα, είναι δύσκολο να υποστηρίξει κανείς τη συμμετοχή των υποδοχέων αυτών στην ομοίωση του ισοζυγίου ενέργειας και στο νευροενδοκρινή έλεγχο. Αυτό φαίνεται από μελέτη κλώνων τρωκτικών LEPR^{db} ομόζυγων (που έχουν ικανότητα παραγωγής LEPRs ισομορφής αλλά όχι και

υποδοχέα LEPRb) που αναπτύσσουν διαταραχή του ισοζυγίου ενέργειας παρόμοια με τους db/db ομοζυγώτες [336].

Η λεπτίνη δεσμεύεται στον υποδοχέα (LEPRs), στο επιθήλιο των νεφρών και το σύμπλεγμα αυτό εσωτερικοποιείται και καταστρέφεται [331]. Επομένως ο LEPRs φαίνεται να έχει λειτουργικό ρόλο στην κάθαρση της λεπτίνης, δεδομένου ότι και η συγκέντρωση αυτής αυξάνεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια [337].

4.2. Ο ρόλος της λεπτίνης στην ενεργειακή ομοιόσταση .

4.2.α. Η λεπτίνη σαν μια αντι-παχυντική ορμόνη.

Τη στιγμή της ανακάλυψης της λεπτίνης πίστευαν, ότι αυτή δρούσε σαν προσαγωγό σήμα στον εγκέφαλο, για να ελαττώσει την αναζήτηση τροφής και να αυξήσει την ενεργειακή κατανάλωση [223, 241]. Αυτή η θέση ήταν ευρέως βασισμένη στην παρατήρηση, ότι η παχυσαρκία (ανεπάρκεια λεπτίνης) σε τρωκτικά, με υπερβολική λήψη τροφής και παθολογική παχυσαρκία, είχε αναστραφεί με θεραπεία λεπτίνης, με μια πορεία ανάδρασης από τον λιπώδη ιστό στον εγκέφαλο [224-226]. Εντούτοις, πρώτες μελέτες έδειξαν καθαρά ότι τα αγρίου είδους ποντίκια, ήταν λιγότερο ευαίσθητα στην εξωγενή λεπτίνη. Μεταγενέστερα το mRNA και τα επίπεδα της πρωτεΐνης, βρέθηκε ότι ήταν σημαντικά αυξημένα στα παχύσαρκα τρωκτικά (εκτός των ob/ob ποντικών) και ακόμη ότι η αύξηση της λεπτίνης, ήταν ανίκανη να καταστείλει τη λήψη τροφής ή τη συσσώρευση βάρους [272, 338, 339]. Επίσης η υπερθερμιδική δίαιτα στους ανθρώπους, είναι συνδεδεμένη με αυξημένα επίπεδα λεπτίνης και μειωμένη ευαισθησία, στη θεραπεία με

λεπτίνη [339-341]. Παρόμοια με τη συσχέτιση υπερινσουλιναϊμίας και ανοχής στην ινσουλίνη, φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ υπερλεπτιναιμίας και «ανοχής στη λεπτίνη» [334].

Η πρόκληση παχυσαρκίας στα παχύσαρκα τρωκτικά, μπορεί να προέρχεται από εγκεφαλική ελαττωματική κυκλοφορία της λεπτίνης, αποτέλεσμα μειωμένης μεταφοράς από το πλάσμα προς τον εγκέφαλο [328]. Ο λόγος της λεπτίνης του πλάσματος σε σχέση με αυτήν του ENY είναι μειωμένος στα παχύσαρκα τρωκτικά, σε σύγκριση με εκείνα που έχουν νευρογενή ανορεξία [333, 335]. Επιπλέον η ευαισθησία στη λεπτίνη είναι μειωμένη στα ηλικιωμένα τρωκτικά, πράγμα που φανερώνει ότι, η αντίσταση στη λεπτίνη μπορεί να είναι επίκτητη [328]. Παρόλο ότι, καμία εμφανής έλλειψη του LEPRb δεν έχει αναφερθεί στη μεγάλη πλειονότητα παχύσαρκων ζώων, ανωμαλίες στα απομακρυσμένα τμήματα του σήματος της λεπτίνης έχουν παρουσιαστεί [230, 342-345].

Η ελαττωμένη ευαισθησία στη λεπτίνη στα παχύσαρκα ηλικιωμένα ζώα, προδιαθέτει σε συσσώρευση λίπους ακόμη και σε μη λιπώδεις ιστούς [346]. Αυτή η κατάσταση, γνωστή ως στεάτωση, χαρακτηρίζεται από υπερβολική συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, στα β-κύτταρα του παγκρέατος, στο μυοκάρδιο και σε σκελετικούς μύες και έχει σαν αποτέλεσμα μια λιποτοξική ανεπάρκεια ινσουλίνης, την ανάπτυξη διαβήτη και βλαβών του μυοκαρδίου και άλλων οργάνων [346].

4.2.β. Η λεπτίνη σαν ένα σήμα πείνας.

Υπάρχουν πολλές ενδείξεις που μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η κύρια δράση της λεπτίνης είναι να λειτουργεί σαν ένα σήμα πείνας. Τα

επίπεδα της λεπτίνης μειώνονται σημαντικά κατά τη διάρκεια της νηστείας οδηγώντας παράλληλα σε μια αύξηση των επιπέδων των γλυκοκορτικοειδών και μείωση των επιπέδων της θυροξίνης (T4) της αυξητικής ορμόνης (GH) και των ορμονών του φύλου [252, 347]. Επιπλέον πιστεύεται ότι η χαρακτηριστική μείωση της ικανότητας θερμογένεσης, ακόμη και σε άτομα που εκδηλώνουν υπερβολική όρεξη μετά από νηστεία, οφείλεται κατά ένα μέρος, στα ελαττωμένα επίπεδα της λεπτίνης εξαιτίας της προηγούμενης νηστείας [241, 347]. Επομένως, φαίνεται ότι η μειωμένη συγκέντρωση της λεπτίνης στο αίμα λόγω μιας μεγάλης χρονικής περιόδου πείνας ή νηστείας μπορεί να οδηγήσει σε μια αντισταθμιστική ανταπόκριση που προάγει την υπερβολική λήψη τροφής πραγματοποιώντας παράλληλα αλλαγές σε μεταβολικές οδούς και επηρεάζοντας τα επίπεδα των ορμονών, έχοντας πάντα ως τελικό στόχο την αποκατάσταση της ενεργειακής ισορροπίας [252, 334, 347]. Αυτό ενισχύεται και από το γεγονός ότι ενώ σε όλα τα άτομα μετά από μια έντονη περίοδο πείνας ή νηστείας έχουμε χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης, τα ob/ob και db/db ποντίκια έχουν πολύ υψηλά επίπεδα ινσουλίνης. Ίσως τα αυξημένα επίπεδα της ινσουλίνης σε αυτά τα ποντίκια, να συσχετίζονται με ένα αίσθημα ενεργειακής ανεπάρκειας και αυτό μπορεί να προάγει την επιπρόσθετη εναπόθεση λίπους [334].

Ο Chan και οι συνεργάτες [348], προσπάθησαν να μελετήσουν το ρόλο της λεπτίνης, στην ρύθμιση νευροενδοκρινών και μεταβολικών λειτουργιών, σε ανθρώπους κατά την περίοδο της νηστείας. Για το λόγο αυτό ένα εικονικό φάρμακο (placebo), μια μικρή δόση ανασυνδυασμένης μεθυλιωμένης ανθρώπινης λεπτίνης (r-metHuLeptin) ή άλλη δόση αντικατάστασης του ίδιου φαρμάκου χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια 72ωρών νηστείας. Διαπιστώθηκε ότι

η εξωγενής χορήγηση της δόσης αποκατάστασης περιόριζε τα φαινόμενα που αναφέρθηκαν προηγουμένως ότι προκαλεί η έλλειψη τροφής. Δηλαδή υπήρχε ένα μειωμένο αίσθημα πείνας, δεν υπήρχαν αλλαγές των επιπέδων των θυρεοειδικών και των ορμονών του φύλου, ενώ προκαλούσε και μερική καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς. Όμως σε αντίθεση με τα τρωκτικά, αυτή η εξωγενής χορήγηση λεπτίνης κατά τη διάρκεια αυστηρής νηστείας, δεν επηρέαζε καθόλου τα επίπεδα των γλυκοκορτικοειδών ή τα επίπεδα της GH [348]. Μια μεταγενέστερη μελέτη από τον Rosenbaum και συνεργάτες [349] έδειξε, ότι η χρόνια χορήγηση εξωγενούς λεπτίνης, μειώνει σημαντικά την ενεργειακή κατανάλωση και τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών, κατά τη μείωση του βάρους στους ανθρώπους [324]. Αν λοιπόν συμπεριλάβουμε όλα αυτά τα δεδομένα, καταλήγουμε στο συμπέρασμα, ότι η λεπτίνη παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της νευροενδοκρινούς και μεταβολικής ανταπόκρισης σε διατροφικές καταστάσεις με ενεργειακό-θερμιδικό έλλειμα.

Μελέτες υποστηρίζουν επίσης, ότι η χαμηλή συγκέντρωση λεπτίνης μπορεί να προδιαθέτει στην παχυσαρκία, σε καθαρά υγιείς πληθυσμούς [240, 307]. Για παράδειγμα, μέλη οικογένειας ετεροζυγωτών ατόμων που χαρακτηρίζονται από μία γενετική μεταλλαγή λεπτίνης, με αποτέλεσμα να έχουν μερική ανεπάρκεια λεπτίνης έχουν τάση για μεγάλη εναπόθεση λίπους και εκδήλωση παχυσαρκίας, συγκρινόμενοι με άτομα με φυσιολογικό γονίδιο λεπτίνης [307]. Ομοίως ποντίκια, με ετεροζυγωτικές μεταλλαγές γονιδίου της λεπτίνης, έχουν τάση γέννησης νεογνών με αυξημένο σωματικό λίπος, συγκρινόμενα με τα αγρίου τύπου [306, 308]. Πιθανώς τα μειωμένα επίπεδα της λεπτίνης να προάγουν σήματα στον εγκέφαλο ή πιθανότατα και σε άλλους

στόχους, ώστε να ενεργοποιηθούν μεταβολικές διεργασίες που προάγουν την ενεργειακή αποθήκευση [240].

4.2.γ. Λεπτίνη και λιποδυστροφία.

Τα λιποδυστροφικά σύνδρομα, είναι μια ετερογενής ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από μερική ή γενική απώλεια αποθεμάτων λιπώδη ιστού, έντονη αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, εκδηλώσεις διαβήτη, δυσλιπιδαιμία και στεάτωση [350]. Η λιποδυστροφία χαρακτηρίζεται από ελαττωμένα επίπεδα λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και διαφόρων άλλων πρωτεϊνών, που εκκρίνονται από τον λιπώδη ιστό [350]. Η πιο συχνή αιτία λιποδυστροφίας είναι επίκτητη και είναι αποτέλεσμα της έντονης αντι-ρετροϊκής θεραπείας (HAART), στην οποία υποβάλλονται οι HIV ασθενείς [351]. Η HIV-σχετιζόμενη λιποδυστροφία, έχει σαν αποτέλεσμα την απώλεια προσωπικού και περιφερικού λίπους, διατηρώντας όμως το σπλαχνικό λίπος, ενώ επιπρόσθετα υπάρχει αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και πολλές διαταραχές στον μεταβολισμό των λιπιδίων [351]. Γνωρίζοντας μάλιστα ότι υπάρχει στενή συσχέτιση, μεταξύ αυτών των μεταβολικών διαταραχών και της εμφάνισης αρτηριοσκλήρυνσης, φαίνεται ότι το όποιο ευεργετικό αποτέλεσμα από την απώλεια περιφερικού λίπους αντισταθμίζεται από το γεγονός ότι αυξάνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης της πρόωρης στεφανιαίας νόσου [351]. Οι ομοιότητες, μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου παχυσαρκίας και λιποδυστροφίας, έχουν στηρίξει μια αναζήτηση, για κοινούς και βαθύτερους μηχανισμούς [352]. Προγενέστερες έρευνες, δείχνουν ότι οι μεταβολικές αλλαγές που συμβαίνουν στη λιποδυστροφία, εξαιτίας της ανικανότητας δημιουργίας ενεργειακού αποθέματος με τη μορφή λιπώδη ιστού έχουν σαν

αποτέλεσμα, την συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, στους σκελετικούς μύες, την καρδιά και στα β-κύτταρα του παγκρέατος [350].

Επιπρόσθετες ενδείξεις, για το ρόλο της λεπτίνης στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων, προέρχεται από τα πειράματα που δείχνουν, ότι η χορήγηση εξωγενούς λεπτίνης αντιστρέφει τις διαδικασίες αντίστασης της ινσουλίνης, την στεάτωση και τις διαταραχές στον μεταβολισμό των λιπιδίων στους λιποδυστροφικούς ασθενείς [353-355]. Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει το γεγονός ότι η χορήγηση λεπτίνης ήταν περισσότερο αποτελεσματική, σε σχέση με την κλασική πλασμαφαίρεση όσον αφορά στην ελάττωση της ηπατικής στεάτωσης και τη βελτίωση της ευαισθησίας της ινσουλίνης. Τέλος φαίνεται ότι η εξωγενής χορήγηση λεπτίνης, μπορεί να ομαλοποιήσει ακόμη και τον άξονα υπόφυσης-γονάδων στους λιποδυστροφικούς ασθενείς, δείχνοντας έτσι, ότι η λεπτίνη μπορεί να εμπλέκεται και στις αναπαραγωγικές διαδικασίες [353].

4.2.δ. Λεπτίνη και αναπαραγωγή.

Όπως προαναφέρθηκε, η ολική ανεπάρκεια της λεπτίνης ή η ύπαρξη μη λειτουργικής μορφής αυτής, συσχετίζονται με τον υποθαλαμικό υπογοναδισμό στους ανθρώπους και στα τρωκτικά. Στα ob/ob ποντίκια, φαίνεται ότι η ανεπάρκεια της λεπτίνης μπορεί να επηρεάσει τη φυλετική τους ωρίμανση [356, 357]. Για παράδειγμα ο μηνιαίος κύκλος των ατόμων αυτών, είναι ανώμαλος και συνήθως έχουν αραιομηνόρροια, ενώ πολλά άτομα έχουν ανώμαλη ή καθυστερημένη φυσιολογική εφηβική ανάπτυξη σε συνδυασμό με υποπλαστικά γεννητικά όργανα [303]. Η θεραπεία με εξωγενή λεπτίνη, αποκαθιστά την έκκριση της LH και την εφηβική ανάπτυξη στα άτομα αυτά με

ανεπάρκεια λεπτίνης, δείχνοντας ότι η λεπτίνη μπορεί να παίζει ρόλο στην αναπαραγωγή [358]. Παρόλο που η λεπτίνη φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στην εφηβεία και στην αναπαραγωγή, μελέτες στα ob/ob ποντίκια έχουν δείξει, ότι δεν είναι απαραίτητη για την κωφορία και τον θηλασμό [359]. Με βάση μελέτες που έχουν γίνει στα τρωκτικά, η λεπτίνη εμφανίζεται επίσης να ασκεί μια ρυθμιστική δράση στη φυσιολογική λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων, κατά την διάρκεια της πείνας [360-362].

Η σχέση μεταξύ λεπτίνης και εφηβείας παραμένει υπό διερεύνηση [363-366]. Μια έρευνα που έγινε σε αγόρια, που εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στην προεφηβική ηλικία, διαπίστωσε ότι παρουσίαζαν και αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης που συχνά προϋπάρχει [301]. Μια παροδική αύξηση λεπτίνης, έχει σημειωθεί επίσης σε φυσιολογικά αγόρια ηλικίας 5-10 χρονών [300], ενώ στην ίδια μελέτη, η λεπτίνη του πλάσματος ήταν υψηλότερη στα κορίτσια. Εντούτοις δεν υπήρχαν σημάδια πρώιμης ήβης στα άτομα αυτά [300]. Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει το γεγονός, ότι σε μαϊμούδες προεφηβικής ηλικίας υπάρχει μια νυχτερινή αύξηση της τιμής της λεπτίνης, που σχετίζεται με τις ώσεις απελευθέρωσης της LH [367]. Αυτή η παρατήρηση είναι αντίθετη με μια προγενέστερη ανακοίνωση, στην οποία δεν υπήρχε διαφορά στα επίπεδα της λεπτίνης, σε σχέση με την αύξηση της LH, FSH και τεστοστερόνης σε άρρνες μαϊμούδες προεφηβικής ηλικίας [366]. Η διαφορά στα αποτελέσματα των δύο αυτών μελετών πιθανότατα να σχετίζεται με τη στιγμή συλλογής των δειγμάτων (υπάρχει έντονη ημερήσια διακύμανση στην απελευθέρωση της LH), καθώς και το γεγονός της χρησιμοποίησης φυσιολογικών στη μία και ευνουχισμένων ζώων στην άλλη μελέτη [365]. Επιπλέον η λεπτίνη, φαίνεται να προάγει τη σύνθεση της GnRH και να

ισχυροποιεί το αποτέλεσμα της δράσης της ινσουλίνης στην απελευθέρωση της GnRH [368]. Τα ωοθυλάκια μπορούν επίσης να δεχθούν την απευθείας επίδραση της λεπτίνης [369], πράγμα που δείχνει, ότι η λεπτίνη είναι ικανή να ελέγχει τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων σε πολλαπλά επίπεδα. Παρόλο που η χορήγηση εξωγενούς λεπτίνης αποκαθιστά την αναπαραγωγική λειτουργία, σε στερημένα από τροφή τρωκτικά και ανθρώπους και επιταχύνει τις διαδικασίες της φυλετικής ωρίμανσης στα ποντίκια [361, 362, 363, 364], δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες, για το φυσιολογικό λειτουργικό ρόλο της λεπτίνης στις αναπαραγωγικές διαδικασίες σε υγιείς ανθρώπους. Η τρέχουσα γνώση, βασίζεται κυρίως στις σχέσεις μεταξύ λεπτίνης και αναπαραγωγικών ορμονών. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι υπάρχει μια σαφής συσχέτιση μεταξύ της διακύμανσης της λεπτίνης και της διακύμανσης των επιπέδων της LH και της οιστραδιόλης, σε γυναίκες με φυσιολογικούς κύκλους [295]. Αντίθετα, η ημερήσια διακύμανση των επιπέδων της λεπτίνης και ο ημερήσιος ρυθμός της, επηρεάζονται σημαντικά σε περιπτώσεις αμηνόρροιας υποθαλαμικής αιτιολογίας [370]. Μολονότι επίσης, η λεπτίνη αυξάνεται και σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, δε φαίνεται να σχετίζεται ιδιαίτερα με τις εμμηνορρησιακές ανωμαλίες που υπάρχουν σε αυτό τον πληθυσμό [371].

4.2.ε. Λεπτίνη και άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.

Η ανεπάρκεια της λεπτίνης στα τρωκτικά, χαρακτηρίζεται από την αύξηση των επιπέδων των γλυκοκορτικοειδών [293]. Η ενέσιμη χορήγηση λεπτίνης, ελαττώνει τα επίπεδα των κορτικοστεροειδών στα ob/ob ποντίκια, πριν ακόμα προκύψει ορατή απώλεια βάρους και αυτό δείχνει ότι η λεπτίνη,

είναι ικανή να ελέγξει τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Εντούτοις, σε αντίθεση με τα ob/ob και db/db ποντίκια, οι άνθρωποι έχουν φυσιολογικά επίπεδα κορτιζόλης και δεν εμφανίζουν ανωμαλίες στα επίπεδα της ορμόνης αποδέσμευσης της κορτικοτροπίνης (CRH) [318]. Από μελέτες σε αρουραίους φαίνεται ότι η λεπτίνη αμβλύνει την αύξηση της ACTH και της κορτικοστερόνης, κατά τη διάρκεια έντονου στρες, εμποδίζοντας τη σύνθεση γλυκοκορτικοειδών και την έκκριση τους από το φλοιό των επινεφριδίων [372]. Επιπλέον η λεπτίνη, φαίνεται να εμποδίζει άμεσα τη διεγερτική δράση της ACTH στην έκκριση γλυκοκορτικοειδών από το φλοιό των επινεφριδίων [278, 373, 374]. Παραδόξως όμως η εξωγενής έγχυση της λεπτίνης στις εγκεφαλικές κοιλότητες, οδηγεί σε αύξηση των νυχτερινών επιπέδων των γλυκοκορτικοειδών [374, 375].

Αυτή η αλληλεπίδραση μεταξύ λεπτίνης και του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, φαίνεται επιπλέον και από τη σχέση που υπάρχει μεταξύ των επιπέδων της λεπτίνης του πλάσματος και των γλυκοκορτικοειδών. Η κορτιζόλη στους ανθρώπους και η κορτικοστερόνη στα τρωκτικά, αυξάνονται την νύχτα, όπως η λεπτίνη και τανάπαλιν [252, 266, 293]. Αυτή η συσχέτιση, μεταξύ της λεπτίνης και του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, είναι εξαρτώμενη επίσης και από τον κύκλο διατροφής. Για παράδειγμα ακόμα και μια μικρή αλλαγή στην ώρα του φαγητού, έχει σαν αποτέλεσμα μια παράλληλη μεταβολή συγκέντρωσης τόσο στην τιμή της λεπτίνης όσο και των γλυκοκορτικοειδών [261, 293]. Παρόλα αυτά η λεπτίνη δεν μπορεί να θεωρείται ο αποκλειστικός ή ο κυριότερος παράγοντας της ρύθμισης της ημερήσιας διακύμανσης των

γλυκοκορτικοειδών, δεδομένου ότι τα ob/ob ποντίκια, χαρακτηρίζονται από υψηλότερα βασικά επίπεδα κορτικοστερόνης [293].

Υπάρχουν πολλές αντικρουόμενες δημοσιεύσεις όσον αφορά στην αλληλεπίδραση μεταξύ της λεπτίνης και της CRH. Η λεπτίνη φαίνεται ότι επηρεάζει θετικά τη βασική έκκριση της CRH από τον υποθάλαμο [376]. Εντούτοις, μια άλλη μελέτη δείχνει ότι η λεπτίνη μπορεί να αναστείλει την επαγόμενη από την υπογλυκαιμία έκκριση της CRH από τον υποθάλαμο [372]. Επιπλέον έχει δημοσιευθεί, ότι η λεπτίνη οδηγεί σε υπερέκφραση της CRH (όπως φαίνεται από τα επίπεδα του mRNA) στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου σε νηστικά τρωκτικά, αλλά δεν αλλάζει τα επίπεδα της CRH στα ob/ob ποντίκια [377]. Αυτά τα παράδοξα ευρήματα ίσως θα μπορούσαν να εξηγηθούν, από την παραδοχή της ενδεχόμενης διαφορετικής δράσης της λεπτίνης σε διαφορετικούς υποπληθυσμούς κυττάρων υπεύθυνων για την απελευθέρωση της CRH, από τον παρακοιλιακό πυρήνα [228, 241].

4.3. Λεπτίνη και ορμόνες θυρεοειδούς.

Τα επίπεδα των ορμονών του θυρεοειδούς T4 και T3, ως γνωστό ρυθμίζονται με μηχανισμούς αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης. Μία μείωση των ορμονών του θυρεοειδούς, προάγει μηχανισμούς που οδηγούν στη σύνθεση και την έκκριση της TRH και της TSH. Αντιστρόφως, μία αύξηση στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών, καταστέλλει την παραγωγή TRH και TSH. Αυτή η ανάδρομη ρύθμιση φαίνεται ότι αποδιοργανώνεται κάπως σε περιόδους νηστείας ή ασθένειας, οδηγώντας σε χαμηλά επίπεδα T4 και T3, χαμηλή ή φυσιολογική TSH και μειωμένη TRH. Αυτή η διακοπή της

φυσιολογικής ανταπόκρισης του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδή, σε καταστάσεις θερμιδικής στέρησης ή ασθένειας, έχει από πολλούς χαρακτηριστεί ως «σύνδρομο ευθυρεοειδικού ασθενούς» (euthyroid sick syndrome). Έχει προταθεί ότι αυτό γίνεται μέσω αναστολής της λειτουργικότητας ορισμένων υποφυσιοτροπικών νευρώνων υπεύθυνων για την απελευθέρωση TRH με αποτέλεσμα να μετριάζεται η τάση αύξησης TSH και T3, οδηγώντας τελικά στη μειωμένη ενεργειακή δαπάνη και στον περιορισμό του καταβολισμού των πρωτεϊνών κατά τη νηστεία [334]. Η ανεπάρκεια λεπτίνης, έχει συνδεθεί με αδυναμία ανταπόκρισης του θυρεοειδούς σε διέγερσή του από την TRH. Επιπρόσθετα έχει βρεθεί ότι η εξωγενής χορήγηση σε άτομα με μειωμένα επίπεδα λεπτίνης και ιδιαίτερα σε διατροφικές καταστάσεις περιορισμού τροφής, επαναφέρει στο φυσιολογικό τα επίπεδα των T3, TSH και mRNA TRH, στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου [347, 351, 358, 378].

4.4. Λεπτίνη και αυξητική ορμόνη (GH).

Η λεπτίνη και η GH, δρούν και οι δύο μέσω σύνδεσης τους σε υποδοχείς που ανήκουν στην ίδια οικογένεια (υποδοχέων κυτταροκινών), συνδεδεμένες με το JAK-STAT βιοχημικό μονοπάτι ενδοκυττάριας μεταγωγής σήματος [311]. Έχει βρεθεί ότι στα τρωκτικά, η σύνθεση και η έκκριση της GH, είναι ελαττωμένη όταν υπάρχουν μειωμένα επίπεδα ή λειτουργική ανεπάρκεια της λεπτίνης [241, 318]. Επίσης φαίνεται ότι η παλμική έκκριση της GH είναι αποδιοργανωμένη κατά τη διάρκεια της νηστείας και αποκαθίσταται πλήρως μετά από εξωγενή χορήγηση λεπτίνης [379]. Επιπρόσθετα η εξουδετέρωση

της λεπτίνης (μετά από χορήγηση αντισωμάτων έναντι λεπτίνης), σε διατροφικά ισορροπημένους αρουραίους, μειώνει την έκκριση της GH [379-382]. Σε μια προσπάθεια να μελετηθούν in vivo οι μηχανισμοί δράσης της λεπτίνης ως προς την απελευθέρωση της GH, οι Watanobe και Habu [383], κάνανε έγχυση λεπτίνης στον υποθάλαμο. Διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση λεπτίνης ήταν περισσότερο αποτελεσματική, στο να διεγείρει την απελευθέρωση GH στα νηστικά, από ότι στα τρωκτικά που τρέφονταν ικανοποιητικά όπως φανερώνεται από το αυξημένο πλάτος παλμών έκκρισης της GH, χωρίς όμως σημαντικές αλλαγές στην συχνότητα έκκρισης της ορμόνης. Επιπλέον βρέθηκε ότι η χορήγηση λεπτίνης αυξάνει την έκκριση GHRH και μειώνει τα επίπεδα της σωματοστατίνης στα τρωκτικά που τρέφονταν ικανοποιητικά [383].

Σε αντίθεση με τα τρωκτικά, στους ανθρώπους η έκκριση GH είναι έντονη στη νηστεία και μειώνεται σημαντικά στην παχυσαρκία και στη γήρανση. Επειδή η παχυσαρκία, όπως προαναφέρθηκε είναι συνδεδεμένη με τα υψηλά επίπεδα της λεπτίνης του πλάσματος, έχει διατυπωθεί η θεωρία, ότι η επίδραση της παχυσαρκίας στη μείωση των επιπέδων της GH, μπορεί να γίνεται με τη μεσολάβηση της λεπτίνης [384]. Η λεπτίνη αυξάνεται σε καταστάσεις ανεπάρκειας GH και μειώνεται όταν γίνεται εξωγενής χορήγηση-θεραπεία με GH [241, 382]. Αυτή η αντίστροφη σχέση, μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης και GH έχει παρατηρηθεί και σε χαμηλού αναστήματος παιδιά (σε ηλικία πριν τη εφηβεία), τόσο πριν όσο και μετά τη θεραπεία με GH [385]. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης ορού, μειώνονταν σημαντικά και προοδευτικά μετά 1, 3 και 12 μήνες από την έναρξη της θεραπείας με GH [385]. Επομένως, μικρής διάρκειας μεταβολές στα

επίπεδα της λεπτίνης, θα μπορούσαν να αποτελούν χρήσιμους δείκτες της ανταπόκρισης στη θεραπεία με GH [385].

4.5. Λεπτίνη και προλακτίνη.

Η προλακτίνη διαδραματίζει ένα πολύ σημαντικό ρόλο στην αποθήκευση και την κινητοποίηση του λίπους. Ο υποδοχέας της προλακτίνης, ανήκει στην ίδια οικογένεια που ανήκει και ο LEPR [311]. Στον άνθρωπο, έχει παρατηρηθεί ότι σε παχύσαρκα άτομα υπάρχει ελαττωμένη απελευθέρωση προλακτίνης σε υπογλυκαιμικές καταστάσεις, σε αντίθεση με τους μη παχύσαρκους, ενώ παράλληλα η ανταπόκριση παραγωγής προλακτίνης υπό την επίδραση της TRH είναι επίσης ελαττωμένη [386]. Επιπλέον, φαίνεται ότι στην παχυσαρκία αποδιοργανώνεται και ο φυσιολογικός κατά ώσεις ρυθμός απελευθέρωσης της προλακτίνης στο 24ωρο. Η απώλεια βάρους στα άτομα αυτά, με την ταυτόχρονη μείωση της ινσουλίνης του πλάσματος, φαίνεται να βελτιώνει τα επίπεδα και το προφίλ έκκρισης της προλακτίνης σε μερικές, αλλά όχι σε όλες τις περιπτώσεις. Συνεπώς, μάλλον υπάρχει ένας κρίκος συσχέτισης μεταξύ προλακτίνης και παχυσαρκίας αλλά ο ακριβής μηχανισμός παραμένει προς το παρόν αδιευκρίνιστος.

Η εφάπαξ εξωγενής χορήγηση μεγάλης ποσότητας λεπτίνης, σε μια μελέτη, τόσο στα τρωκτικά που τρέφονταν όσο και στα νηστικά ζώα δεν επηρέαζε τα επίπεδα της προλακτίνης [387]. Αντίθετα, η σταθερή έγχυση λεπτίνης σε μικρές δόσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα, στα ποντίκια που τρέφονταν ικανοποιητικά, εμπόδιζε την πτώση των επιπέδων της προλακτίνης. Επιπλέον, υψηλότερες δόσεις λεπτίνης οδήγησαν σε περαιτέρω

αυξήσεις της προλακτίνης, σε νηστικά ζώα [387]. Φαίνεται επομένως ότι σε σχέση με τις άλλες υποφυσιακές ορμόνες, η προλακτίνη ανταποκρίνεται περισσότερο και πιο άμεσα στην μείωση των επιπέδων της λεπτίνης κατά τη διάρκεια της νηστείας [347, 379, 388].

4.6. Άλλες δράσεις της λεπτίνης.

Η λεπτίνη φαίνεται ότι ασκεί τόσο άμεση όσο και μακροχρόνια συστηματική δράση, ανεξάρτητα από τον ρόλο της στην ρύθμιση του σωματικού βάρους [241]. Για παράδειγμα, η περιφερική και εγκεφαλική ανακατανομή της λεπτίνης, μειώνει άμεσα τα επίπεδα σακχάρου και τα επίπεδα της ινσουλίνης στα ob/ob ποντίκια, πριν την κλινικά εμφανή απώλεια βάρους. Η λεπτίνη ρυθμίζει επίσης εν μέρει τα επίπεδα σακχάρου και των λιπιδίων στα αγρίου είδους τρωκτικά, διαμέσου της γλυκονεογένεσης και της αυξημένης γλυκόλυσης. Η έκφραση της λεπτίνης στο στομάχι, είναι δυνατό να δράσει τοπικά και να επηρεάσει το αίσθημα κορεσμού, μέσω της ρυθμιστικής της δράσης στην έκκριση της χολοκυστοκυνίνης και της γαστρίνης. Η λεπτίνη του πλακούντα, αυξάνει ιδιαίτερα σε καταστάσεις υποξίας και τα επίπεδά της σχετίζονται πολύ με το χαμηλό σωματικό βάρος των νεογνών. Η λεπτίνη επίσης ασκεί ρυθμιστικό ρόλο στον μεταβολισμό των σκελετικών μυών, στις αιμοποιητικές διαδικασίες, σε πολλές ανοσολογικές λειτουργίες, στην αγγειογένεση, στη διαδικασία επούλωσης των τραυμάτων και στους μηχανισμούς ανάπτυξης και ωρίμανσης του εγκεφάλου. Η ανεπάρκεια της λεπτίνης, είναι επίσης εκπληκτικά συνδεδεμένη με την αύξηση της οστικής μάζας στα τρωκτικά, με μηχανισμούς ανεξάρτητους από αυτούς του

υπογοναδισμού και των αυξημένων επιπέδων γλυκοκορτικοειδών, τα οποία είναι επίσης γνωστό ότι μειώνουν την οστική μάζα [389, 390]. Μελέτες έχουν δείξει, ότι η δράση της λεπτίνης στα οστά των τρωκτικών, πραγματοποιείται διαμέσου της κεντρικής συμπαθητικής νευρικής οδού. Αυτά τα ευρήματα, αν ισχύουν και στην περίπτωση του ανθρώπου, θα μπορούσαμε δυνητικά να τα χρησιμοποιήσουμε ως θεραπευτικές παρεμβάσεις για την οστεοπόρωση και άλλες ασθένειες των οστών.

Η πρόοδος στη Μοριακή βιολογία και τη γενετική [391], έχει επεκτείνει τη γνώση μας, στους μηχανισμούς πρόσληψης ή άρνησης της τροφής, της ενεργειακής ομοιόστασης, της νευροενδοκρινούς ρύθμισης και άλλων σύνθετων συστημάτων φυσιολογίας [392]. Έγινε αναφορά στις μελέτες, που οδήγησαν στην ανακάλυψη της λεπτίνης και των υποδοχέων της, στον έλεγχο της παραγωγής και διακίνησης της λεπτίνης, την ενδοκυττάρια μεταβίβαση του σήματος και τις νευρικές οδούς για την μεταγωγή του σήματος, και την δράση της λεπτίνης στον εγκέφαλο [393]. Έχουμε επίσης αναφερθεί στο πώς η λεπτίνη επηρεάζει τα επίπεδα των σακχάρων και των λιπιδίων, ρυθμίζοντας εκτός από τη διαδικασία της πρόσληψης τροφής και πολλές άλλες μεταβολικές ισορροπίες. Η διερεύνηση των πολύπλοκων μηχανισμών, που αφορούν στη ρυθμιστική δράση της λεπτίνης στον εγκέφαλο και στους περιφερικούς ιστούς, θα μπορούσαν να αποτελέσουν σημαντικό εργαλείο για την κατανόηση της παθογένειας της παχυσαρκίας και άλλων ασθενειών σχετικών με τη διαταραχή λήψης τροφής-ενέργειας, έτσι ώστε να βοηθήσουν στην ανάπτυξη περισσότερο ορθολογιστικών θεραπευτικών στρατηγικών [227, 237].

5. ΛΕΠΤΙΝΗ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΕΣ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ

Πρόσφατες μελέτες για την κατανομή του LEPR σε ιστούς δείχνουν ότι αυτός εκφράζεται κυρίως στους πνεύμονες, τους νεφρούς, καθώς και σε κύτταρα του παγκρέατος και του ήπατος, παρόλο που ο ρόλος του LEPR στα ηπατοκύτταρα δεν είναι καλά κατανοητός [393-396].

Ασθενείς με αλκοολική κίρρωση, αναφέρθηκε ότι έχουν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης ορού, πράγμα που μπορεί να οφείλεται στο γεγονός, ότι αυτοί οι ασθενείς υποσιτίζονται [397, 398]. Άλλωστε, η έκφραση της λεπτίνης και η πρωτεϊνοσύνθεση, έχουν παρατηρηθεί σε κυτταροκαλλιέργειες ενεργοποιημένων ηπατικών αστεροειδών κυττάρων [399]. Πράγματι η λεπτίνη μπορεί να υπερεκφράζεται, σε ενεργοποιημένα αστεροειδή ηπατικά κύτταρα, κατά τη διαφοροποίησή τους σε μυοϊνοβλάστες και κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης της ηπατικής κίρρωσης [400, 401]. Επιπλέον έχειδειχθεί ότι η λεπτίνη επάγει τον πολλαπλασιασμό και την αναστολή της απόπτωσης των αστεροειδών ηπατικών κυττάρων [402, 403], καθώς και την αυξημένη έκφραση του $\alpha_2(I)$ κολλαγόνου και του υποδοχέα του TGF β σε καλλιέργειες αστεροειδών ηπατικών κυττάρων [404-406]. Τέλος η λεπτίνη έχειδειχθεί να προκαλεί αυξημένη έκφραση του TGF β σε καλλιέργειες κολποειδικών ενδοθηλιακών κυττάρων και κυττάρων Kupffer [407].

Αυτές οι παρατηρήσεις υποδεικνύουν την λεπτίνη ως μία πολυπαραγοντική κυτταροκίνη με μία ιδιαίτερη προϊνωτική δράση στο ήπαρ [408]. Από την άλλη μεριά, η λεπτίνη έχει συσχετιστεί και με την ύπαρξη ηπατικής στεάτωσης [409]. Παρά το γεγονός πως αυτές οι παρατηρήσεις

υποδεικνύουν πως η λεπτίνη συσχετίζεται με τη βαθύτερη παθοφυσιολογία της ανάπτυξης ίνωσης και της κίρρωσης, ο συγκεκριμένος μηχανισμός με τον οποίο τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης οδηγούν στην ανάπτυξη κίρρωσης, δεν έχουν επακριβώς διευκρινιστεί.

Σε μελέτη μη αλκοολικών ηπατοπαθών [410, 411], τα επίπεδα της λεπτίνης δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ηπατοπαθών και εκείνων των ασθενών ελέγχου. Βρέθηκαν όμως σημαντικά θετικές συσχετίσεις, μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης του ορού και του δείκτη μάζας σώματος (BMI), ανάμεσα σε άνδρες και σε γυναίκες, τόσο μεταξύ των ομάδων των ηπατοπαθών όσο και των ομάδων ελέγχου [412]. Εντούτοις μετά την προσαρμογή για το φύλο και το BMI, σε ανάλυση πολλαπλής συσχέτισης βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση στους ηπατοπαθείς, μόνο μεταξύ των επιπέδων της λεπτίνης και της χολεστερόλης του ορού. Επιπλέον, τα επίπεδα της λεπτίνης σε ηπατικό φλεβικό αίμα, ήταν σημαντικά χαμηλότερα από εκείνα του αίματος της πυλαίας φλέβας. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι, η παραγωγή της λεπτίνης και ο μεταβολισμός της σε ασθενείς με μη αλκοολική ηπατοπάθεια μπορεί να διαφέρουν από εκείνα στους ασθενείς με αλκοολική κίρρωση [413].

Σε συμφωνία με προηγούμενες παρατηρήσεις [397, 398, 414], φαίνεται ότι ο λόγος μεταξύ λεπτίνης του ορού και του BMI ή της μάζας λίπους σώματος (body fat mass, BFM), είναι σημαντικά αυξημένος στις γυναίκες με ηπατική κίρρωση, σε σχέση με αυτόν στις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου [412]. Εντούτοις, δεν παρατηρήθηκε το ίδιο εύρημα στους άνδρες με κίρρωση του ήπατος [412]. Πιθανές αιτίες αυτής της διαφοράς μπορούν να αναζητηθούν στην επιλογή του πληθυσμού της μελέτης, στη διαφορετική αιτιολογία και

βαρύτητα της ηπατικής νόσου, στο γεγονός ότι οι ασθενείς που μελετήθηκαν δεν ελέγχθηκαν ως προς τις διαιτητικές τους συνήθειες κατά τη διάρκεια των ημερών πριν την αιμοληψία, καθώς και διαφορών στις μεθόδους υπολογισμού της παχυσαρκίας. Παρόλο που οι κίρρωτικοί ασθενείς, είχαν τιμές λεπτίνης όμοιες με τις ομάδες ελέγχου, η BFM ήταν σημαντικά μειωμένη. Επομένως μπορεί γενικά να θεωρηθεί ότι οι κίρρωτικοί ασθενείς έχουν ένα σχετικά υψηλότερο επίπεδο λεπτίνης ορού, ασχέτως από την ύπαρξη παχυσαρκίας ή όχι όπως αυτή εκφράζεται από τους σωματικούς δείκτες [412]. Το εύρημα επίσης ότι στην ηπατική νόσο τελικού σταδίου, η λεπτίνη ήταν χαμηλότερη σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου και μειωνόταν ακόμα περισσότερο μετά από επιτυχή ηπατική μεταμόσχευση [415], μπορεί να δικαιολογηθεί από την παραπάνω παραδοχή.

Αντίθετα στους ασθενείς με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, τα απόλυτα επίπεδα λεπτίνης ορού στους άνδρες και στις γυναίκες, ήταν χαμηλότερα σε σχέση με εκείνα, που ανιχνεύθηκαν σε φυσιολογικούς ανθρώπους και σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση και αυτές οι διαφορές, εξακολουθούσαν να υπάρχουν ακόμη και όταν εκφράστηκαν, σε σχέση με τη BFM. Τα παραπάνω ευρήματα δείχνουν σε γενικές γραμμές ότι, σε χρόνιες ηπατικές νόσους η έκκριση της λεπτίνης τείνει να είναι μειωμένη, αλλά αυτή η τάση εξασθενεί, όσο επιδεινώνεται η ηπατική λειτουργία [416].

Πράγματι, σε κίρρωτικούς ασθενείς υπάρχουν αυξημένα επίπεδα κάποιων παραγόντων, που μπορούν με διάφορους μηχανισμούς να ρυθμίσουν την παραγωγή και έκκριση της λεπτίνης από το λιπώδη ιστό, όπως διάφορες κυτταροκίνες, οι ορμόνες του φύλου, η ινσουλίνη και η κορτιζόλη [417-419]. Αυτό μπορεί να γίνεται μέσω παρεμβολής στους μηχανισμούς που

ρυθμίζουν την έκφραση του ob/ob γονιδίου, αυξάνοντας τελικά την απελευθέρωση της λεπτίνης από τον λιπώδη ιστό. Η παρατήρηση επίσης, ότι τα επίπεδα της λεπτίνης έχουν θετική συσχέτιση με το βαθμό ηπατικής δυσλειτουργίας, με βάση τη δοκιμασία ελέγχου του μεταβολίτη της λιδοκαΐνης, η οποία θεωρείται από πολλούς πιο αξιόπιστος δείκτης της ηπατοκυτταρικής λειτουργικής μάζας [420], δείχνει ότι ο βαθμός της ηπατικής βλάβης, μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της λεπτίνης.

Εντούτοις, πρόσφατα έχει δημοσιευθεί, ότι το ποσοστό της λεπτίνης που απομονώνεται από εκχύλισμα ηπατικού ιστού σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ήταν παρόμοιο με αυτό που απομονώνεται από ηπατικό ιστό φυσιολογικών ατόμων [398]. Αν ισχύει κάτι τέτοιο, τότε το πρόβλημα στους κίρρωτικούς ασθενείς πιθανότατα να οφείλεται στην αδυναμία όχι να συνθέσουν αλλά να απελευθερώσουν λεπτίνη, μηχανισμός που φαίνεται να μπλοκάρεται σε πολλαπλά σημεία [412]. Τα επίπεδα της λεπτίνης του ορού δεν φαίνεται να σχετίζονται στους κίρρωτικούς ασθενείς, με άλλους παράγοντες όπως η ινσουλίνη, ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF) και τα οιστρογόνα [397,398, 414].

Συμπερασματικά, με βάση αυτά τα ευρήματα, είναι λογικό να υποθέσει κανείς, ότι αναμένεται μια μείωση της τιμής της λεπτίνης στους κίρρωτικούς ασθενείς, όμοια με αυτή που συμβαίνει σε φυσιολογικές ομάδες, λόγω της διαιτητικής διατροφής τους που χαρακτηρίζεται από αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας [421, 422]. Με βάση το παραπάνω στοιχείο, η μειωμένη ανοχή γλυκόζης και η αυξημένη λιπόλυση που παρατηρείται στους κίρρωτικούς, θα μπορούσαν να θεωρηθούν αναμενόμενα και βασισμένα στις αλλαγές της μάζας του λιπώδη ιστού. Είναι πιθανό, στη διαδρομή της χρόνιας ιογενούς

ηπατικής νόσου, το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο (που είναι αποτέλεσμα τόσο της περιορισμένης ενεργειακής πρόσληψης όσο και της αδυναμίας κατάλληλης αξιοποίησης αλλά και της αυξημένης κατανάλωσης ενέργειας), να μπορεί να οδηγήσει σε μία μείωση της έκκρισης της λεπτίνης, από τον λιπώδη ιστό, σε μια προσπάθεια να αποκατασταθεί η ενεργειακή ισορροπία. Αυτός ο ομοιοστατικός μηχανισμός, φαίνεται να είναι ακόμη λειτουργικός σε άτομα με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα και μπορεί να εξηγήσει την ελάττωση της τιμής της λεπτίνης στα άτομα αυτά [412, 423]. Αντίθετα ο μηχανισμός της ενεργειακής ομοιόστασης τείνει να αποδιοργανώνεται, όταν η βλάβη της ηπατικής λειτουργίας γίνεται περισσότερο σοβαρή, όπως συμβαίνει κατά την ανάπτυξη κίρρωσης [412, 424]. Επιπλέον, όταν εκτιμήθηκε σε 24ωρη βάση η έκκριση λεπτίνης στους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, φάνηκε ότι οι τιμές άρχισαν να αυξάνονται κατά τη διάρκεια της ημέρας, αντίθετα δηλαδή με ότι συμβαίνει κατά την 24ωρη καταγραφή έκκρισης της λεπτίνης σε διαβητικούς ασθενείς [425].



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όπως αναφέρθηκε και στο γενικό μέρος, η λεπτίνη είναι μια μη γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη 16kDa, που παράγεται και εκκρίνεται από τα λιπώδη κύτταρα, απελευθερώνεται στην κυκλοφορία και μεταφέρεται διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ώστε να δράσει σε ένα κεντρικό τμήμα του υποθαλάμου, που ρυθμίζει την πρωταρχική ενεργειακή ομοιόσταση [309, 426, 427]. Κατ'αυτόν τον τρόπο η λεπτίνη «δηλώνει» την κατάσταση της τρέχουσας ενεργειακής παρακαταθήκης και ενεργειακής πρόσληψης στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Είναι γνωστό ότι η λεπτίνη ρυθμίζει το σωματικό βάρος με την μείωση της πρόσληψης τροφής και την αύξηση της ενεργειακής ομοιόστασης [428, 429]. Παρόλο που ελάχιστα είναι γνωστά σχετικά με την λεπτίνη και την ρύθμιση του μεταβολισμού της στους ανθρώπους, φαίνεται ότι η ίδια παίζει ένα ουσιαστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας [340]. Η δράση της μειώνει την πρόσληψη της τροφής και αυξάνει την ενεργειακή κατανάλωση, κυρίως μέσω συμπαθητικών νεύρων, που προέρχονται από τον υποθάλαμο με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση του σωματικού λίπους [430, 431]. Πράγματι, έχει δείχθει ότι τα επίπεδα της λεπτίνης του ορού σχετίζονται με τη BFM και το BMI τόσο σε αρουραίους όσο και σε ανθρώπους [432, 433]. Στους ανθρώπους η λεπτίνη φαίνεται να δρα σαν μια ορμόνη κορεσμού, με ένα κύκλωμα θετικής ανάδρασης μεταξύ της τροφής, του υποθαλάμου και της μάζας του λιπώδη ιστού [434]. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα παχύσαρκα άτομα έχουν γενικώς υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούσας λεπτίνης, συγκριτικά με τα

αδύνατα [435]. Αυτή η αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης στους παχύσαρκους, οφείλεται κυρίως σε αντίσταση του LEPR στην δράση της. Επίσης οι συγκεντρώσεις λεπτίνης του ορού, υπόκεινται σε ημερήσιες διακυμάνσεις. Μέγιστες συγκεντρώσεις παρατηρούνται ανάμεσα στα μεσάνυκτα και την αυγή, ενώ βαθμιαία μειώνονται κατά την διάρκεια της ημέρας [436]. Επιπλέον, τα επίπεδα της λεπτίνης του ορού είναι γενικώς υψηλότερα στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, λόγω της διαφορετικής σύνθεσης του σωματικού βάρους σε λίπος καθώς και των διαφορετικών ορμονών του φύλου.

Οι τιμές της λεπτίνης του πλάσματος έχει βρεθεί ότι είναι ελαττωμένες στους υποσιτιζόμενους ασθενείς [437], και χαμηλές [438, 439] ή εντός των φυσιολογικών ορίων, [440, 441] σε ασθενείς με διάφορα χρόνια νοσήματα. Όσον αφορά στα νοσήματα του ήπατος φαίνεται η λεπτίνη να διαδραματίζει ένα σημαντικό υπερ-ινωτικό (profibrotic) ρόλο [408]. Μελέτες που ενισχύουν την παραπάνω θεώρηση αφορούν σε ob/ob ποντίκια όπου η χορήγηση ηπατοτοξικών παραγόντων όπως τετραχλωράνθρακα, θειοακεταμίδης ή λοίμωξη με το *Schistosoma mansoni* οδήγησε σε σημαντικά μειωμένη ανάπτυξη ηπατικής ίνωσης, σε σχέση με εκείνη που αναπτύχθηκε στα ποντίκια της ομάδας ελέγχου [442-445]. Επιπλέον, η χορήγηση εξωγενούς λεπτίνης στα ποντίκια με ανεπάρκεια λεπτίνης είχε σαν αποτέλεσμα την εξαφάνιση των παραπάνω διαφορών, όσον αφορά στην ανάπτυξη της ηπατικής ίνωσης μεταξύ των ob/ob ποντικών και της ομάδας ελέγχου [442, 443]. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταγραφεί επίσης όταν χρησιμοποιήθηκαν αρουραίοι Zucker που παρουσιάζουν συγγενή ανεπάρκεια του LEPR [407, 446].

Λίγες μελέτες αναλύουν τα επίπεδα της λεπτίνης του ορού, στην πορεία των ηπατοπαθειών στους ανθρώπους όπως: σε παιδιατρικές τελικού σταδίου ηπατοπάθειες [415], σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση του ήπατος [397,398] και σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος ποικίλης αιτιολογίας [414]. Στην πρώτη από τις προαναφερθείσες μελέτες, τα επίπεδα της λεπτίνης του ορού στα παιδιά με κίρρωση ήπατος τελικού σταδίου, βρέθηκαν να είναι χαμηλότερα σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, ενώ σε άλλες τα επίπεδα λεπτίνης του ορού στους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, βρέθηκαν υψηλότερα σε σχέση με τους υγιείς [402]. Βέβαια οι μηχανισμοί που καθορίζουν τη μεταβλητότητα της έκκρισης της λεπτίνης στις διάφορες χρόνιες ηπατοπάθειες δεν έχουν ακόμη πλήρως διευκρινιστεί.

Οι δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με τα επίπεδα λεπτίνης στον ορό ασθενών με χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες, φαίνεται να καταλήγουν σε αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα. Σε διάφορες μελέτες σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη τα επίπεδα λεπτίνης βρέθηκαν υψηλότερα σε σχέση με τους υγιείς [400, 423, 447], ενώ σε άλλες βρέθηκαν παρόμοιες [396, 448] ή ακόμα και χαμηλότερες τιμές λεπτίνης σε σχέση με τους υγιείς [412]. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα λεπτίνης στους ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη βρέθηκε ότι συσχετιζόνταν με τη βαρύτητα της ηπατικής ίνωσης [400, 449] και της στεάτωσης [395, 450], αν και υπάρχουν μελέτες που δεν επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα [401, 448, 451]. Μέχρι τώρα, δεν υπάρχουν σαφείς πληροφορίες σχετικά με τα επίπεδα λεπτίνης σε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη [412]. Η θεραπεία με IFN-α έχει αναφερθεί, ότι μεταβάλλει τα επίπεδα δεσμευμένης λεπτίνης σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη [423], ενώ είναι γνωστό ότι η πιο συχνή παρενέργεια που προκαλεί η IFN-α είναι η εμφάνιση

ανορεξίας [425, 453]. Επιπλέον, η IFN-α θεωρείται ότι έχει σημαντική αντιινωτική δράση εκτός της γνωστής αντι-ιικής της δράσης [454].

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να προσδιοριστεί η συγκέντρωση της λεπτίνης του ορού σε διαδοχικούς ασθενείς, που πάσχουν από χρόνια ιογενή ηπατίτιδα (HBV και HCV) πριν, κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας με IFN-α και να εκτιμηθεί εάν υπάρχουν συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων της λεπτίνης και ανθρωπομετρικών, βιοχημικών, ιολογικών και ιστολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών αυτών. Ομάδες ελέγχου αποτελούσαν ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος και υγιείς αιμοδότες. Η μελέτη έχει διεξαχθεί σε ένα μεγάλο δείγμα ασθενών, καθώς παρόμοια εκτενής πληροφορία δεν υπάρχει στην διεθνή και την Ελληνική Ιατρική βιβλιογραφία.

2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Δείγματα ορών από 63 διαδοχικούς ασθενείς (43 άνδρες, 20 γυναίκες, μέση ηλικία 44 έτη, εύρος 18-69 έτη) με χρόνια ηπατίτιδα Β και 42 διαδοχικούς ασθενείς (28 άνδρες και 14 γυναίκες, μέση ηλικία 40 έτη, εύρος 17-70 έτη) με χρόνια ηπατίτιδα C, ελέγχθηκαν πριν, στο μέσον, στο τέλος και 6 μήνες μετά το τέλος της αντι-ιικής αγωγής (τέλος παρακολούθησης), για την παρουσία λεπτίνης στις διάφορες φάσεις της αγωγής.

Αναλυτικότερα, στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, πριν την έναρξη της INF-α υπήρχαν διαθέσιμα 63 δείγματα, στο μέσον της θεραπείας δείγματα από 61 ασθενείς, ενώ στο τέλος της αγωγής και στο τέλος της παρακολούθησης ήταν διαθέσιμα 39 και 30 δείγματα αντίστοιχα. Επίσης στους ασθενείς με ηπατίτιδα C, υπήρχαν αρχικά διαθέσιμα 42 δείγματα, ενώ στο μέσον της αγωγής, στο τέλος της θεραπείας και στο τέλος της παρακολούθησης υπήρχαν διαθέσιμα 29, 41 και 36 δείγματα αντίστοιχα. Όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνται στο Ειδικό Ηπατολογικό Ιατρείο της Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Σαν ομάδες ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 44 αιμοδότες (25 άνδρες και 19 γυναίκες, μέση ηλικία 38 έτη, εύρος 24-58 έτη), καθώς και 36 ασθενείς με καλά τεκμηριωμένη διάγνωση αυτοάνοσου νοσήματος του ήπατος (20 άνδρες και 16 γυναίκες, μέση ηλικία 54 έτη, εύρος 7-85 έτη), εκ των οποίων 15 ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 1 και 21 με πρωτοπαθή χολική κίρρωση. Όλα τα άτομα που ανήκαν στις ομάδες ελέγχου βρέθηκαν αρνητικοί για λοίμωξη από τον HBV και HCV, ενώ είχαν αντιστοιχία ως προς το BMI σε σχέση με τους ασθενείς με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα Β ή C.

Τα βασικά δημογραφικά, κλινικά, εργαστηριακά και ιστολογικά χαρακτηριστικά των ομάδων που ελέγχθηκαν (ασθενείς και υγιείς) φαίνονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Βασικά δημογραφικά, κλινικοεργαστηριακά και ιστολογικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης.

	Ασθενείς με ΧΗΒ (n=63)	Ασθενείς με ΧΗC (n=42)	Ασθενείς Μάρτυρες (n=36)	Υγιείς Μάρτυρες (n=44)
Ηλικία (έτη)	46.89±13.03	39.76±14.64	54.23±19.25	37.65±8.38
Ύψος (m)	1.69±0.07	1.71±0.07	1.70±0.07	1.72±0.08
Βάρος (kg)	76.17±10.63	73.58±13.81	74.28±11.25	78.65±13.31
BMI (kg/m²)	26.40±3.09	25.14±4.36	25.53±3.62	26.66±3.90
AST (U/l)	72.78±55.12	71.45±73.84	184.41±491.74	23±15.9
ALT (U/l)	132.82±107.45	110.43±87.46	162.18±325.75	21±17.3
ALP (U/l)	89.11±57.19	102.81±84.26	238.77±166.54	71±31.77
γGT (U/l)	31.57±18.19	41.19±29.83	182.02±150.48	17.3±39.25
Ολικές πρωτεΐνες (g/dL)	7.89±0.60	8.18±0.65	7.88±0.92	7.2±0.60
Αλβουμίνη (g/dL)	4.63±0.40	4.80±0.42	4.04±0.54	4.3±0.35
Αιμοπετάλια (x10³/μl)	215.5±55.2	226.5±96.4	233.1±78.4	222.7±53.1
Χρήση οινόπνευματος (Ναί /Όχι)	34/27	13/29	NI	0/44
Φλεγμονή (Ελάχιστη+Ήπια/Μέτρια+Έντονη)	29/29	15/22	NI	-
Ίνωση (Καθόλου+Ήπια /Μέτρια+Έντονη)	18/40	11/26	NI	-
Γονότυπος (1b / μη 1b) (3a / μη 3a)	-	24/16 15/25	-	-

ΧΗΒ, χρόνια ηπατίτιδα Β; ΧΗC, χρόνια ηπατίτιδα C; BMI, δείκτης μάζας σώματος; NI, δεν μελετήθηκε.

Η διάγνωση της χρόνιας λοίμωξης από τον HBV, βασίστηκε σε προηγούμενες μελέτες της ομάδας μας [62, 186] καθώς και στις θέσεις ομοφωνίας της Ευρωπαϊκής Εταιρίας για τη Μελέτη του Ήπατος [455]. Η διάγνωση της χρόνιας λοίμωξης από τον HCV έγινε σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες της ομάδας μας [62, 186, 456] και σύμφωνα με τα

κριτήρια της Ευρωπαϊκής Εταιρίας για τη Μελέτη του Ήπατος [85] και τις θέσεις ομοφωνίας του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ [457].

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β έλαβαν θεραπεία με IFN-α (4,5 ΜU/τρεις φορές εβδομαδιαίως, υποδόρια) για 12 μήνες, ενώ οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C έλαβαν θεραπεία με IFN-α (3ΜU/τρεις φορές εβδομαδιαίως, υποδόρια) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (800-1200 mg/ημέρα) για 6-12 μήνες ανάλογα με το γονότυπο του ΗCV.

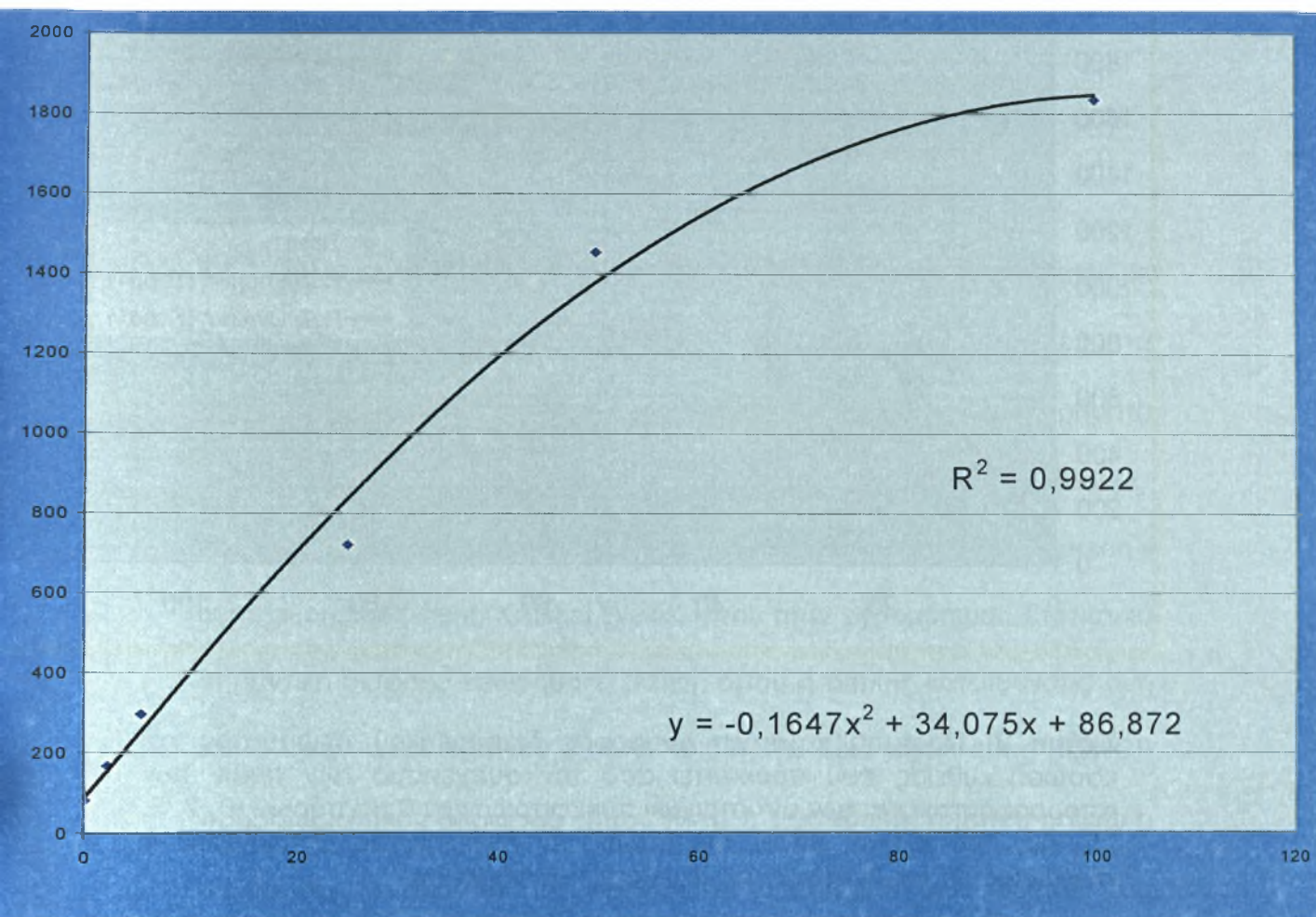
Διαθέσιμες βιοψίες ήπατος υπήρχαν στους 58 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και στους 37 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C. Η εκτίμηση της φλεγμονής και της ίνωσης έγινε με βάση το δείκτη Knodell [458]. Ο βαθμός φλεγμονής υπολογίστηκε από τα τρία συστατικά του δείκτη Knodell: πυλαία, περιπυλαία και λοβιακή φλεγμονή (εύρος 0-18). Ο βαθμός ίνωσης κατά Knodell ήταν: 0 (όχι ίνωση), 1 (πυλαία ίνωση), 2 (πυλαία ίνωση με λίγα διαφραγμάτια), 3 (γεφυροποιός ίνωση) και 4 (κίρρωση). Παρόμοια με προηγούμενες μελέτες της ομάδας μας [456, 459] οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες (α) σύμφωνα με το βαθμό φλεγμονής σε ελάχιστη/ήπια (0-8) και μέτρια/σοβαρή (9-18) και (β) σύμφωνα με την ίνωση σε απουσία ίνωσης/ήπια (0-1) και μέτρια/σοβαρή (2-4).

Όλοι οι ασθενείς συμφώνησαν κατά τη διάρκεια της συνέντευξης να συμμετάσχουν στη μελέτη. Μετά τη λήψη ολικού αίματος το πρωί μετά από 12ωρη νηστεία γινόταν απομόνωση, κωδικοποίηση και φύλαξη των ορών στους -80° C. Ο προσδιορισμός των επιπέδων λεπτίνης στον ορό των ασθενών έγινε με τη χρήση μιας εμπορικά διαθέσιμης sandwich ανοσοενζυμικής μεθόδου (DRG Leptin EIA- 2395; DRG International Inc, USA) με κατώτερο όριο ανίχνευσης λεπτίνης 1,0ng/ml. Τα μικροπηγαδάκια

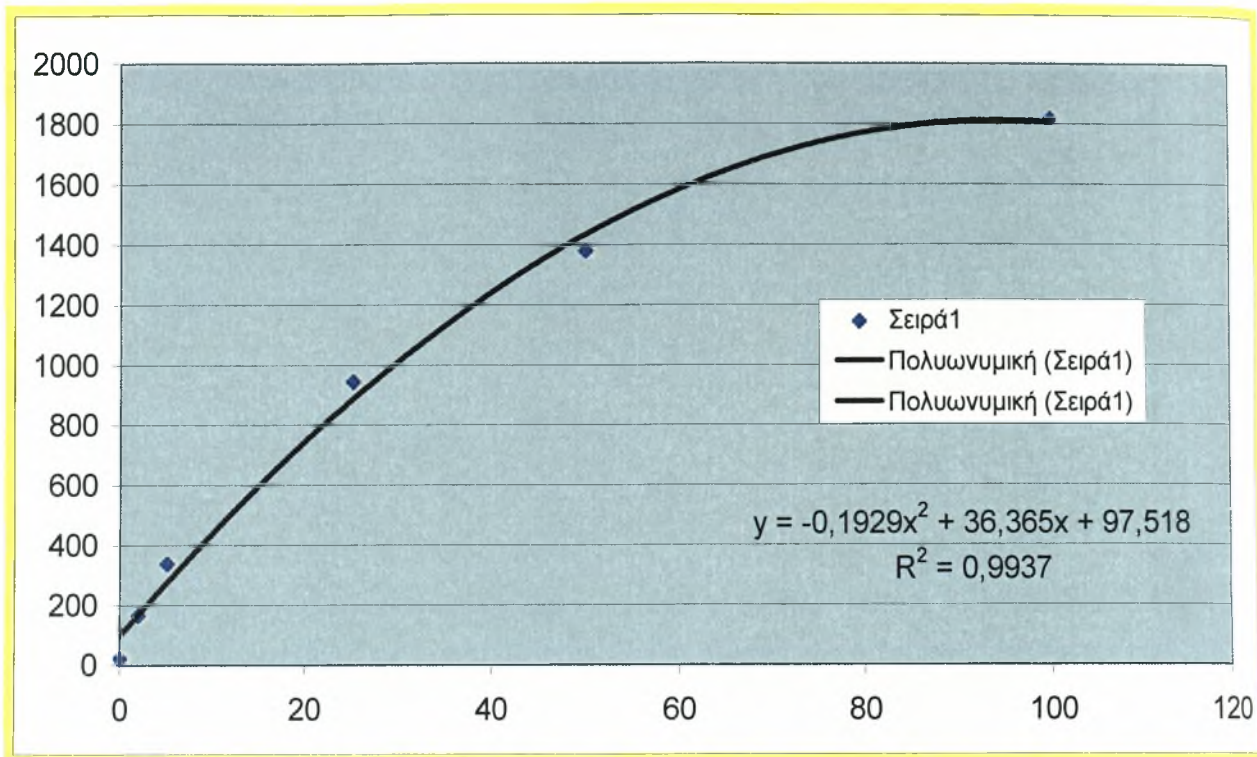
είναι επικαλυμμένα με μονοκλωνικό αντίσωμα λεπτίνης. Τοποθετούνται πρότυπα διαλύματα (6 φιαλίδια περιεκτικότητας 200 μl το καθένα) συγκεντρώσεων 0 , 2 , 5 , 25 , 50 , 100 ng/ml, για τη χάραξη της πρότυπης καμπύλης αναφοράς, καθώς και πρότυποι οροί ελέγχου δύο επιπέδων (χαμηλής και υψηλής) συγκέντρωσης λεπτίνης (2 φιαλίδια περιεκτικότητας 200μl το καθένα), για τον εσωτερικό έλεγχο της τεχνικής της μεθόδου.

Τα δείγματα ασθενών (15μl), όπως και τα πρότυπα διαλύματα καθώς και τα διαλύματα ελέγχου, επωάζονται στα επικαλυμμένα πηγαδάκια για 2 ώρες. Μετά την επώαση των δειγμάτων ακολουθεί πλύσιμο (τρεις φορές) με παρασκευασμένο πυκνό (40X) διάλυμα πλυσίματος (30ml+1170ml dH₂O) και κατόπιν προστίθεται η αντιορός κόνικλου IgG τάξης, συνδεδεμένος με σύμπλοκο υπεροξειδάσης. Μετά από επώαση 30 min, ακολουθεί νέο πλύσιμο και τέλος αφού επωασθούν με το διάλυμα υποστρώματος (TMB) για 15 min, γίνεται σταμάτημα της αντίδρασης με 0.5M H₂SO₄.

Τα αποτελέσματα φωτομετρούνται (σε φωτόμετρο ανάγνωσης μικροπλακιδίων ELISA) εντός δεκαλέπτου, από το σταμάτημα της ενζυμικής αντίδρασης στα 450±10nm. με μήκος κύματος αναφοράς τα 630nm. Η ένταση του χρωματισμού είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της λεπτίνης στα ελεγχθέντα δείγματα. Παράδειγμα για τη χάραξη της πρότυπης καμπύλης αναφοράς βάσει της οποίας έγινε ο προσδιορισμός λεπτίνης στα ελεγχθέντα δείγματα φαίνεται παρακάτω (Σχήμα 1 και 2).



Σχήμα 1: Πρότυπη καμπύλη αναφοράς και εξίσωση ευθείας που προκύπτει από τον συσχετισμό των τιμών των απορροφήσεων και των αντίστοιχων συγκεντρώσεων 6 μαρτύρων (0, 2, 5, 25, 50, 100 ng/ml), βάσει της οποίας εν συνεχεία θα υπολογιστεί η συγκέντρωση της λεπτίνης στα δείγματα των ασθενών.



Σχήμα 2: Πρότυπη καμπύλη αναφοράς διαφορετικού πειράματος και εξίσωση ευθείας που προκύπτει από τον συσχετισμό των τιμών των απορροφήσεων και των αντίστοιχων συγκεντρώσεων 6 μαρτύρων (0, 2, 5, 25, 50, 100 ng/ml), βάσει της οποίας εν συνεχεία θα υπολογιστεί η συγκέντρωση της λεπτίνης στα δείγματα των ασθενών.

3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.

Όλοι οι στατιστικοί υπολογισμοί έγιναν σε Microsoft computer με τη χρήση προγράμματος SPSS-10^η έκδοση. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέση τιμή \pm σταθερά απόκλιση. Τα ευρήματα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας τις παρακάτω στατιστικές μεθόδους: unpaired t-test, Mann-Whitney U test (MWU), Spearman's και Pearson's correlation coefficient, Kruskal Wallis, όπου ήταν εφαρμόσιμα. Στατιστικά σημαντική διαφορά θεωρήθηκε εκείνη, όπου η διπλής κατεύθυνσης τιμή του P ήταν μικρότερη του 0,05 ($P < 0,05$). Τα όρια αξιοπιστίας (95%CI) προσδιορίστηκαν βάσει του τύπου $P = p \pm 1,96 (pq/n)^{1/2}$ (όπου p είναι η συχνότητα, q είναι το 1-q και n είναι ο αριθμός των ατόμων που ελέγχθηκαν από κάθε ομάδα).

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι μέσες τιμές λεπτίνης των ασθενών με χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες Β και C διέφεραν στατιστικά σημαντικά ($p=0,0001$, Kruskal-Wallis) σε σχέση με αυτές των ομάδων ελέγχου (υγιείς μάρτυρες και ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος). Οι τιμές λεπτίνης πριν την έναρξη της θεραπείας με IFN-α κωδικοποιήθηκαν ως «λεπτίνη 1», στη διάρκεια της αγωγής ως «λεπτίνη 2», στο τέλος της αγωγής ως «λεπτίνη 3» και στο τέλος της παρακολούθησης ως «λεπτίνη 4».

4.1 Ασθενείς με χρόνιες HBV και HCV λοιμώξεις (n=105).

Η μέση τιμή λεπτίνης πριν την έναρξη της θεραπείας με IFN-α στην κατηγορία των ασθενών με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα Β και C ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με εκείνη των υγιών μαρτύρων ($12,26 \pm 11,87$ έναντι $7,96 \pm 9,42$, $p=0,0001$, MWU test), καθώς και των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος ($12,26 \pm 11,87$ έναντι $4,25 \pm 6,22$, $p=0,0001$, MWU test). Η μέση τιμή λεπτίνης κατά την διάρκεια της θεραπείας ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με εκείνη των υγιών μαρτύρων ($16,86 \pm 14,44$ έναντι $7,96 \pm 9,42$, $p=0,0001$, MWU test), καθώς και των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος ($16,86 \pm 14,44$ έναντι $4,25 \pm 6,22$, $p=0,0001$, MWU test).

Αντίθετα, η μέση τιμή λεπτίνης στο τέλος της θεραπείας δε διέφερε στατιστικά σημαντικά σε σχέση με αυτή των υγιών μαρτύρων ($10,3 \pm 9,8$ έναντι $7,96 \pm 9,42$, $p=0,065$, MWU test), αλλά ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με τους ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος ($10,27 \pm 9,84$ έναντι $4,25 \pm 6,22$, $p=0,0001$, MWU test). Τέλος η μέση τιμή λεπτίνης στο τέλος της παρακολούθησης δε διέφερε στατιστικά σημαντικά σε σχέση με εκείνη των υγιών μαρτύρων και των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος ($6,2 \pm 7,9$ έναντι $7,96 \pm 9,42$, $p=0,582$ και $4,25 \pm 6,22$, $p=0,250$, MWU test, αντίστοιχα).

Οι τιμές λεπτίνης στους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας εμφάνιζαν θετική συσχέτιση με το BMI ($p=0,035$, $r=0,212$, $n=99$, κατά Spearman). Αντίθετα, κανένας από τους βιοχημικούς ή αιματολογικούς δείκτες δε συσχετιζόταν με τα επίπεδα λεπτίνης (σε όλες τις φάσεις της μελέτης).

Οι μέσες τιμές λεπτίνης των ασθενών που δεν έκαναν χρήση οιοπνεύματος ήταν σημαντικά υψηλότερες σε όλες τις φάσεις της μελέτης από εκείνες των ασθενών που έκαναν χρήση (Πίνακας 2). Παρόλα αυτά, φαίνεται ότι η κινητική της λεπτίνης σε όλες τις φάσεις της μελέτης δεν επηρεάζονταν από την χρήση οιοπνεύματος (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Μέσες τιμές λεπτίνης στις διάφορες φάσεις της μελέτης ανάλογα με τη χρήση οιοπνεύματος.

	Ναι(οιοπνευμα)	N	Όχι(οιοπνευμα)	n	P
Λεπτίνη1	10,1±6,2	45	16,7±13,4	53	0,031(MWU)
Λεπτίνη2	12,3±9,3	38	20,6±17,0	45	0,028(MWU)
Λεπτίνη3	6,8±6,1	32	12,9±11,5	42	0,007(MWU)
Λεπτίνη4	3,2±4,9	26	8,0±9,0	37	0,004(MWU)

Οι τιμές λεπτίνης επηρεάζονταν στις διάφορες φάσεις της μελέτης ανάλογα με το φύλο ($p=0,0001$, Kruskal–Wallis Test). Αναλυτικότερα βρέθηκε ότι οι μέσες τιμές λεπτίνης των γυναικών ανεξάρτητα από τη φάση ανίχνευσης ήταν σημαντικά υψηλότερες από τις αντίστοιχες των ανδρών (Πίνακας 3). Εντούτοις, η κινητική της λεπτίνης σε όλες τις φάσεις δεν φαίνεται να επηρεάζεται από το φύλο (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Μέσες τιμές λεπτίνης στις τέσσερις φάσεις της μελέτης σε σχέση με το φύλο.

	<i>Άνδρες</i>	<i>n</i>	<i>Γυναίκες</i>	<i>N</i>	<i>P</i>
Λεπτίνη1	9,2±6,1	71	23,5±13,3	34	0,0001(MWU)
Λεπτίνη2	11,0±8,3	59	27,6±17,1	31	0,0001(MWU)
Λεπτίνη3	6,7±5,4	53	17,5±12,6	27	0,0001(MWU)
Λεπτίνη4	3,1±4,1	44	12,7±9,9	22	0,0001(MWU)

Εξετάζοντας τις τιμές της λεπτίνης σε σχέση με την ιστολογική δραστηριότητα βρέθηκε ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά της μέσης τιμής της λεπτίνης στο τέλος της παρακολούθησης των ασθενών με σημαντικά υψηλότερες τιμές στους ασθενείς με ελάχιστη/ήπια φλεγμονώδη δραστηριότητα, σε σχέση με εκείνους που είχαν μέτρια/έντονη δραστηριότητα ($8,5 \pm 9,6$ έναντι $4,3 \pm 5,7$, $p=0,026$, MWU test).

Αντίθετα, οι μέσες τιμές της λεπτίνης σε όλες τις φάσεις της μελέτης δεν συσχετιζόνταν με το βάρος των ασθενών, το ιστορικό των χειρουργικών επεμβάσεων, την ύπαρξη ή μη τατουάζ, την εφαρμογή παραδοσιακών πρακτικών, τη χρήση κοινών συριγγών, την ύπαρξη συμβατού σεξουαλικού ιστορικού, την χρήση άλλων φαρμάκων, την ύπαρξη συμπτωμάτων, την ύπαρξη άλλων ασθενειών καθώς και το στάδιο (ίνωση) της νόσου.

4.2. Ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη (n=63).

Οι μέσες τιμές λεπτίνης πριν την έναρξη της θεραπείας στους HBV ασθενείς ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με εκείνες των υγιών μαρτύρων ($12,8 \pm 12,36$ έναντι $7,9 \pm 9,4$, $p=0,0001$, MWU test), καθώς και των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος ($12,8 \pm 12,36$ έναντι $4,25 \pm 6,22$, $p=0,0001$, MWU test) και δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά σε σχέση με αυτές των ασθενών με HCV πριν τη θεραπεία ($12,8 \pm 12,36$ έναντι $12,57 \pm 10,38$, $p=0,555$, MWU test).

Οι μέσες τιμές λεπτίνης στη διάρκεια της θεραπείας στους HBV ασθενείς ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με εκείνες των υγιών μαρτύρων ($16,82 \pm 14,87$ έναντι $7,96 \pm 9,42$, $p=0,0001$, MWU test), καθώς και των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος ($16,82 \pm 14,87$, έναντι $4,25 \pm 6,22$, $p=0,0001$, MWU test) και δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά σε σχέση με αυτές των ασθενών με HCV στη διάρκεια της αγωγής ($16,82 \pm 12,36$ έναντι $15,31 \pm 14,52$, $p=0,776$, MWU test).

Αντίθετα, οι μέσες τιμές λεπτίνης στο τέλος της θεραπείας στους HBV ασθενείς δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά σε σχέση με αυτές των υγιών μαρτύρων ($8,42 \pm 9,32$ έναντι $7,97 \pm 9,42$, $p=0,575$, MWU test), ενώ οι αντίστοιχες μέσες τιμές λεπτίνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από εκείνες των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος ($8,42 \pm 9,32$ έναντι $4,25 \pm 6,22$, $p=0,041$, MWU test) .

Τέλος οι μέσες τιμές λεπτίνης στη διάρκεια της παρακολούθησης στους HBV ασθενείς, δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά ούτε με τους υγιείς μάρτυρες

ούτε με τους ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος ($7,53 \pm 9,64$ έναντι $7,96 \pm 9,42$, $p=0,915$ και $7,53 \pm 9,64$ έναντι $4,25 \pm 6,22$, $p=0,267$, MWU test).

Οι τιμές λεπτίνης στους ασθενείς με HBV λοίμωξη πριν την έναρξη της θεραπείας και στο τέλος αυτής, συσχετιζόνταν θετικά με το BMI ($p=0,017$, $r=0,303$, $n=61$ και $p<0,05$, $r=0,341$, $n=39$ κατά Pearson) αντίστοιχα. Αντίθετα, κανένας από τους βιοχημικούς ή αιματολογικούς δείκτες δε συσχετιζόνταν με τα επίπεδα λεπτίνης (σε όλες τις φάσεις της μελέτης).

Εντούτοις, οι HBV ασθενείς που ανέφεραν χρήση οιοπνεύματος στο ιστορικό τους είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές λεπτίνης σε όλες τις φάσεις της μελέτης σε σχέση με εκείνους που δεν ανέφεραν προηγούμενο ιστορικό (Πίνακας 4). Παρόλα αυτά η κινητική της λεπτίνης παρέμενε ίδια στις τέσσερις φάσεις της μελέτης (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης με τη χρήση οιοπνεύματος.

	Ναι(οινόπνευμα)	n	Όχι(οινόπνευμα)	n	P
Λεπτίνη1	9,9±6,1	34	19,8±14,4	27	0,007(MWU)
Λεπτίνη2	11,1±9,7	34	24,1±15,9	27	0,001(MWU)
Λεπτίνη3	4,1±4	22	14,0±11,2	17	0,003(MWU)
Λεπτίνη4	2,8±3,6	17	13,7±11,7	13	0,003(MWU)

Επιπλέον οι ασθενείς με ελάχιστη ή ήπια δραστηριότητα στη βιοψία ήπατος παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερες τιμές πριν την έναρξη της αγωγής και στη διάρκεια παρακολούθησης σε σχέση με εκείνους που είχαν μέτρια και/ή έντονη ιστολογική δραστηριότητα (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης στους HBV ασθενείς με την ιστολογική δραστηριότητα της νόσου.

	<i>Ελάχιστη+Ήπια</i>	<i>n</i>	<i>Μέτρια+Έντονη</i>	<i>n</i>	<i>P</i>
Λεπτίνη1	18,5±13,4	28	10,8±8,6	29	0,010(MWU)
Λεπτίνη2	18,9±15,7	29	14,8±13,2	28	0,291(MWU)
Λεπτίνη3	9,6±10,4	18	5,3±4,6	17	0,304(MWU)
Λεπτίνη4	10,3±11,5	17	3,6±4,3	13	0,038(MWU)

Αντίθετα, οι τιμές λεπτίνης σε όλες τις φάσεις της μελέτης δε συσχετιζόνταν με το βάρος, την ενδεχόμενη απώλεια βάρους, το προηγούμενο ιστορικό χειρουργείων, την παρουσία τατουάζ, την εφαρμογή παραδοσιακών πρακτικών, τη χρήση κοινόχρηστων συριγγών, την ύπαρξη συμβατού σεξουαλικού ιστορικού, την λήψη άλλων φαρμάκων, την παρουσία συμπτωμάτων, το στάδιο της νόσου (ίνωση), την εμφάνιση υποτροπής και την παρουσία άλλων νόσων.

4.3. Ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη (n=42).

Οι μέσες τιμές λεπτίνης πριν την έναρξη της θεραπείας με IFN-α στους ασθενείς με HCV λοίμωξη ήταν σημαντικά υψηλότερες από εκείνες των υγιών μαρτύρων ($12,57 \pm 10,38$ έναντι $7,96 \pm 9,42$, $p=0,004$, MWU test), καθώς και των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος ($12,57 \pm 10,38$ έναντι $4,25 \pm 6,22$, $p=0,0001$, MWU test). Επίσης οι μέσες τιμές λεπτίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν σημαντικά υψηλότερες από εκείνες των υγιών μαρτύρων ($15,31 \pm 14,52$ έναντι $7,96 \pm 9,42$, $p=0,001$, MWU test), καθώς και των

ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος ($15,31 \pm 14,52$ έναντι $4,25 \pm 6,22$, $p=0,0001$, MWU test). Επιπλέον, οι τιμές λεπτίνης στο τέλος της θεραπείας ήταν σημαντικά υψηλότερες από εκείνες των υγιών μαρτύρων ($11,81 \pm 10,44$ έναντι $7,96 \pm 9,42$, $p=0,010$, MWU test), καθώς και των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος ($11,81 \pm 10,44$ έναντι $4,25 \pm 10,44$, $p=0,0001$, MWU test) ενώ ήταν και σημαντικά υψηλότερες από τις αντίστοιχες των ασθενών με HBV λοίμωξη ($11,81 \pm 10,44$ έναντι $8,42 \pm 9,32$, $p=0,023$, MWU test).

Αντίθετα, οι μέσες τιμές λεπτίνης στη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών με HCV λοίμωξη δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά σε σχέση με αυτές των υγιών μαρτύρων ($4,92 \pm 5,88$ έναντι $7,96 \pm 9,42$, $p=0,434$, MWU test) όπως και τις αντίστοιχες των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος ($4,92 \pm 5,88$ έναντι $4,25 \pm 6,22$, $p=0,379$, MWU test) καθώς και με τις τιμές των ασθενών με HBV λοίμωξη ($4,92 \pm 5,88$ έναντι $7,53 \pm 9,64$, $p=0,579$, MWU test).

Οι τιμές λεπτίνης στους HCV ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής συσχετιζόνταν με το BMI μόνο μεταξύ των ανδρών ($p=0,031$, $r=0,407$). Σχετικά με τους βιοχημικούς δείκτες βρέθηκε ότι οι τιμές λεπτίνης πριν την έναρξη της θεραπείας συσχετιζόνταν αρνητικά μόνο με τις τιμές των AST και ALT ($p=0,028$, $r= -0,340$, $n=42$ και $p=0,030$, $r= -0,336$, $n=42$, κατά Spearman) αντίστοιχα, ενώ κατά την παρακολούθηση συσχετιζόνταν αρνητικά μόνο με τις τιμές της ALT ($p=0,052$, $r= -0,336$, $n=34$, κατά Spearman).

Επιπρόσθετα, οι τιμές λεπτίνης πριν την έναρξη της θεραπείας συσχετιζόνταν με τον γονότυπο των ασθενών (1b+4, $n=24$ και non1b+4, $n=18$). Πράγματι, οι ασθενείς με γονότυπο 1b ή 4 είχαν σημαντικά υψηλότερες

τιμές λεππίνης σε σχέση με τους ασθενείς με άλλο γονότυπο ($16 \pm 11,7$ έναντι $8,1 \pm 6,1$, $p=0,013$, MWU test).

Αντίθετα, τα επίπεδα λεππίνης ανεξάρτητα από τη φάση της μελέτης δε συσχετιζόνταν με την ηλικία, το βάρος, την ενδεχόμενη απώλεια βάρους, το προηγούμενο ιστορικό χειρουργείων, τη χρήση ή όχι οιοπνεύματος, την εφαρμογή παραδοσιακών πρακτικών στο παρελθόν, τη χρήση κοινών συριγγών, την ύπαρξη συμβατού σεξουαλικού ιστορικού, τη λήψη φαρμάκων, την ύπαρξη συμπτωμάτων ή άλλης νόσου καθώς και με το κλινικό στάδιο της νόσου, τη νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα ή την ίνωση.

4.4. Μεταβολές των επιπέδων λεππίνης ανάλογα με το φύλο.

Τα επίπεδα λεππίνης στους ασθενείς και στις ομάδες ελέγχου σύμφωνα με το φύλο φαίνονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Μέση τιμή συγκεντρώσεων λεππίνης μεταξύ ανδρών και γυναικών του πληθυσμού μελέτης.

		Πριν τη θεραπεία	P	Μέσον θεραπείας	P	Τέλος θεραπείας	p	Τέλος παρ/θησης	p
Ασθενείς με ΧΗΒ	Άνδρες (43)	9.2±5.7	p=0.0001	10.1±8.6	p=0.0001	3.8±3.8	p=0.0001	2.6±3.3	p=0.0001
	Γυναίκες (20)	26.3±13.4		31.7±13.2		13.0±17.8		19.1±9.9	
Ασθενείς με ΧΗC	Άνδρες (28)	8.9±6.8	p=0.0001	11.8±7.5	NS	8.8±5.7	p=0.006	3.4±4.7	p=0.031
	Γυναίκες (14)	19.8±12.6		20.3±20.2		18.3±15.0		7.9±7.0	
Ασθενείς Μάρτυρες	Άνδρες (20)	1.8±2.05	p=0.014						
	Γυναίκες (16)	7.4±8.1							
Υγιείς Μάρτυρες	Άνδρες (25)	3.1±4.0	p=0.0001						
	Γυναίκες (19)	15.5±10.5							

ΧΗΒ, χρόνια ηπατίτιδα Β; ΧΗC, χρόνια ηπατίτιδα C; NS, not significant (χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά).

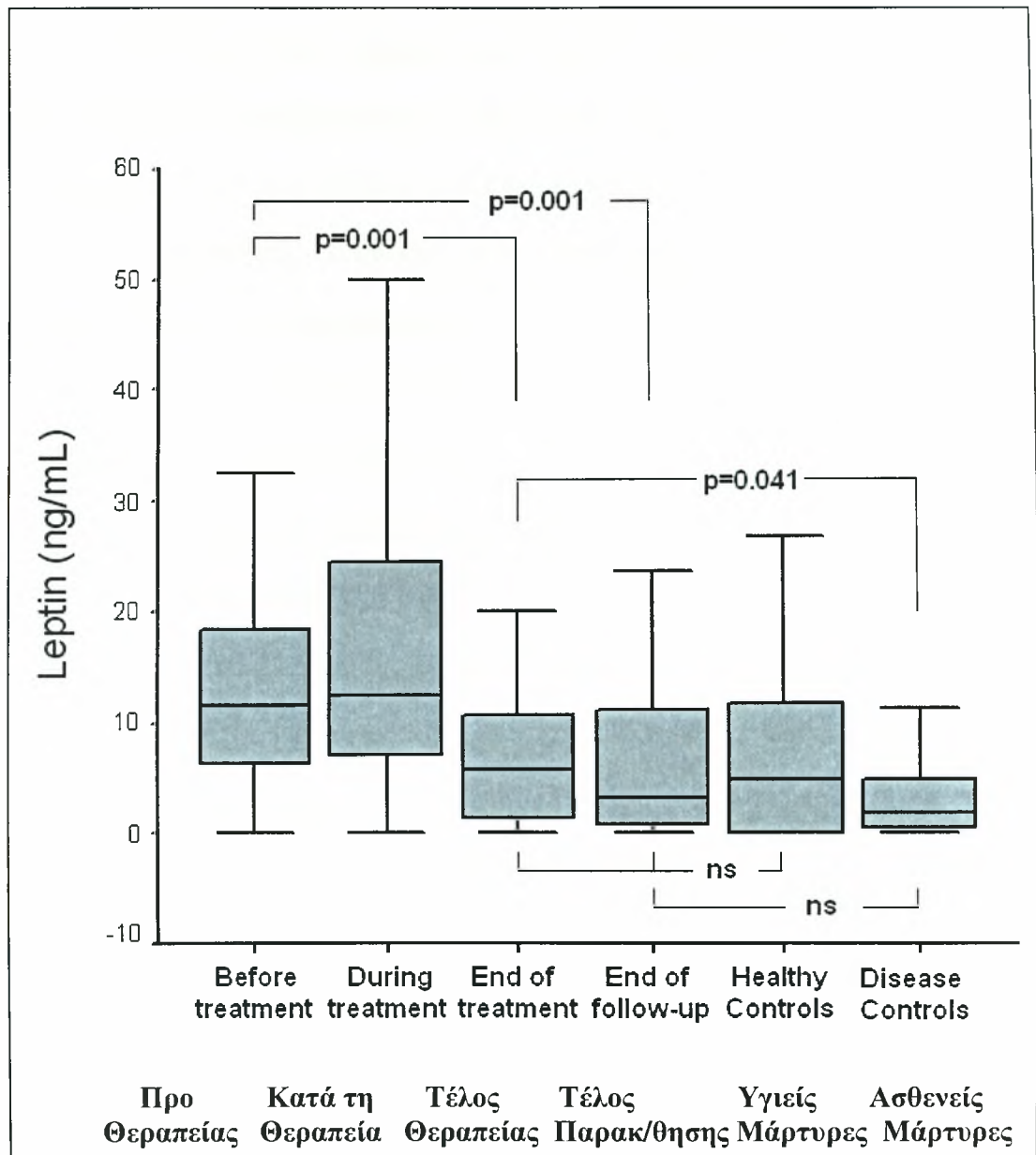
Τόσο στις ομάδες ελέγχου όσο και στις ομάδες ασθενών με χρόνια HBV ή HCV λοίμωξη, οι γυναίκες είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές λεπτίνης σε σχέση με τις αντίστοιχες των ανδρών σε οποιαδήποτε φάση της μελέτης με μοναδική εξαίρεση τα επίπεδα λεπτίνης στους HCV ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Πίνακας 6).

4.5. Μεταβολές των επιπέδων λεπτίνης στους HBV και HCV ασθενείς μετά από τη χορήγηση θεραπείας.

Στην διάρκεια θεραπείας των νόσων φαίνεται ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική μεταβολή της μέσης τιμής της λεπτίνης ($P=0,0001$, Kruskal-Wallis Test). Αναλυτικότερα υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τιμών λεπτίνης πριν την έναρξη της θεραπείας με IFN-α και αυτών στο τέλος της αγωγής ($13,9 \pm 11,1$ έναντι $10,3 \pm 9,8$, $p=0,008$, MWU test), καθώς και στο τέλος της παρακολούθησης ($13,9 \pm 11,1$ έναντι $6,2 \pm 7,9$, $p=0,0001$, MWU test). Επίσης οι τιμές λεπτίνης κατά την διάρκεια της θεραπείας ήταν στατιστικά υψηλότερες σε σχέση με εκείνες στο τέλος της θεραπείας ($16,9 \pm 14,4$ έναντι $10,3 \pm 9,8$, $p=0,001$, MWU test), καθώς και των τιμών λεπτίνης στο τέλος της παρακολούθησης ($16,9 \pm 14,4$ έναντι $6,2 \pm 7,9$, $p=0,0001$, MWU test). Τέλος βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τιμών λεπτίνης στο τέλος της θεραπείας και αυτών που ανιχνεύθηκαν στο τέλος της παρακολούθησης ($10,3 \pm 9,8$ έναντι $6,2 \pm 7,9$, $p=0,0001$, MWU test). Πιο αναλυτικά, οι μεταβολές των επιπέδων λεπτίνης στη διάρκεια της θεραπείας στις δύο υπο-ομάδες (HBV και HCV) φαίνονται παρακάτω.

Στη διάρκεια θεραπείας της HBV λοίμωξης με IFN-α βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές των τιμών λεπτίνης ($P=0,0001$, Kruskal-Wallis test) (Εικόνα 1). Αναλυτικότερα οι συγκεντρώσεις λεπτίνης πριν την έναρξη της θεραπείας ήταν σημαντικά υψηλότερες τόσο σε σχέση με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις στο τέλος της αγωγής όσο και στο τέλος της παρακολούθησης ($14,3 \pm 11,6$ έναντι $8,4 \pm 9,3$, $p=0,001$ και $14,3 \pm 11,6$ έναντι $7,5 \pm 9,6$, $p=0,001$ αντίστοιχα, MWU test) (Εικόνα 1). Επιπλέον, αν και τα επίπεδα λεπτίνης κατά την διάρκεια της θεραπείας δε διέφεραν από τα αντίστοιχα επίπεδα πριν από την έναρξη της IFN-α (Εικόνα 1), εντούτοις ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με εκείνα που ανιχνεύθηκαν στο τέλος της θεραπείας ή στο τέλος της παρακολούθησης ($16,8 \pm 14,3$ έναντι $8,4 \pm 9,3$, $p=0,0001$ και $16,8 \pm 14,3$ έναντι $7,5 \pm 9,6$, $p=0,0001$ αντίστοιχα, MWU test) (Εικόνα 1).

Εικόνα 1. Μεταβολές της λεπτίνης στους ασθενείς με ΧΗΒ σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου.

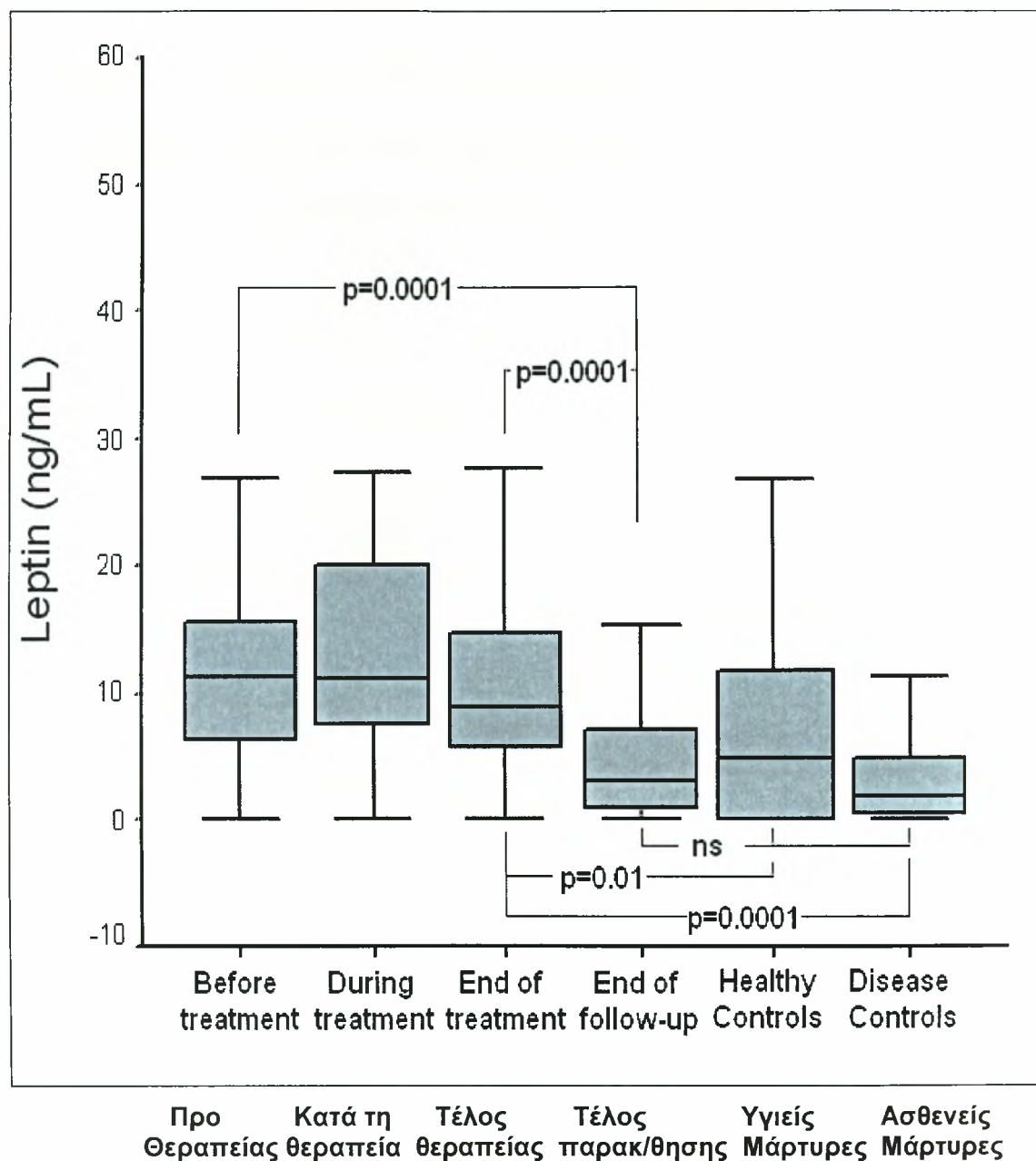


Όπως παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια θεραπείας στη χρόνια HBV λοίμωξη, έτσι και η χορήγηση IFN-α στη θεραπεία της χρόνια ηπατίτιδας C, είχε σαν αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των επιπέδων λεπτίνης ($p=0,0001$, Kruskal-Wallis Test) (Εικόνα 2).

Αναλυτικότερα, οι τιμές λεπτίνης τόσο πριν την έναρξη της θεραπείας όσο και κατά τη χορήγηση IFN-α ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις λεπτίνης στο τέλος της παρακολούθησης ($12,6 \pm 10,4$ και $15,3 \pm 14,5$ έναντι $4,9 \pm 5,9$, $p=0,0001$ και $p=0,0001$, αντίστοιχα, MWU test) (Εικόνα 2). Αντίθετα όμως από ότι παρατηρήθηκε στους ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη, οι συγκεντρώσεις λεπτίνης στο τέλος της θεραπείας των ασθενών με HCV ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες, σε σχέση με εκείνες που βρέθηκαν στο τέλος της παρακολούθησης ($11,8 \pm 10,4$ έναντι $4,9 \pm 5,9$, $p=0,0001$, MWU test) (Εικόνα 2).

Σε σχέση με τα επίπεδα λεπτίνης στους HBV ασθενείς, οι συγκεντρώσεις λεπτίνης στους HCV ασθενείς ήταν σημαντικά υψηλότερες στο τέλος της θεραπείας με IFN-α ($8,42 \pm 9,32$ έναντι $11,81 \pm 10,44$, $p=0,02$), ενώ σε όλα τα άλλα στάδια της μελέτης δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των επιπέδων λεπτίνης μεταξύ των HBV και HCV ασθενών (Εικόνες 1 και 2).

Εικόνα 2. Μεταβολές της λεπτίνης στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου.



4.6. Έκβαση θεραπείας ασθενών με HBV και HCV λοίμωξη.

Στο τέλος της αγωγής με IFN-α, 32 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C (76,2%) ανταποκρίθηκαν. Εντούτοις, στο τέλος της παρακολούθησης (6 μήνες

μετά από τη διακοπή της θεραπείας) 17 ασθενείς (45,9%) είχαν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση, ενώ 23 ασθενείς (62,2%) είχαν παρατεταμένη βιοχημική ανταπόκριση. Όταν οι ασθενείς με ανταπόκριση στη θεραπεία «απαντητές», συγκρίθηκαν με τους ασθενείς χωρίς ανταπόκριση, σχετικά με τα επίπεδα λεπτίνης δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία από τις 4 φάσεις της μελέτης. Επιπρόσθετα, το ποσοστό μείωσης της λεπτίνης στο τέλος της αγωγής ή στο τέλος της παρακολούθησης σε σχέση με τις αρχικές τιμές πριν τη χορήγηση IFN-α, δε διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ των ανταποκριθέντων και των μη ανταποκριθέντων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C. Παρόμοια ευρήματα καταγράφηκαν επίσης και στους ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη, σχετικά με τα επίπεδα και τις μεταβολές των επιπέδων λεπτίνης μεταξύ ανταποκριθέντων και μη ανταποκριθέντων.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα της λεπτίνης στον ορό ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β ή με χρόνια HCV λοίμωξη είναι σημαντικά αυξημένα τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια θεραπείας με IFN-α σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου (ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος και υγιείς αιμοδότες), που είχαν αντιστοιχία ως προς το BMI με τους ασθενείς με χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες.

Επιπλέον, η μελέτη αυτή δείχνει αρκετά πειστικά, ότι η θεραπεία ασθενών με χρόνια HBV και HCV λοίμωξη με IFN-α, οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της λεπτίνης στο τέλος της θεραπείας και στη διάρκεια παρακολούθησης μετά τη θεραπεία, περίπου σε επίπεδα αντίστοιχα με εκείνα των υγιών ή των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος που χρησιμοποιήθηκαν σαν ομάδες ελέγχου. Αυτή η μεταβολή των επιπέδων της λεπτίνης μετά τη χορήγηση IFN-α, φαίνεται να είναι ταχύτερη στην περίπτωση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β, όπως καταγράφηκε από την παρουσία φυσιολογικών τιμών λεπτίνης στο τέλος της θεραπείας των ασθενών αυτών. Αν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IFN-α μπορεί να προκληθεί μείωση του βάρους σε μερικούς ασθενείς, στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές του BMI στις ομάδες των ασθενών (HBV και HCV) κατά τη διάρκεια της αντι-ϊικής θεραπείας. Επιπλέον, τα ευρήματα της μελέτης μας υποδεικνύουν ότι τα επίπεδα της λεπτίνης παραμένουν μειωμένα κατά τη

διάρκεια της παρακολούθησης μετά το τέλος της αγωγής, όταν οι διάφορες παρενέργειες της θεραπείας με IFN-α έχουν ήδη σταματήσει.

Όπως έχει υποστηριχθεί από τους Widjaja και συνεργάτες [423] η μείωση των επιπέδων της λεπτίνης θα μπορούσε να οφείλεται στην ιολογική κάθαρση, σε μεταβολές ουσιών που διεγείρουν την έκκριση λεπτίνης και οι οποίες είναι γνωστό ότι αυξάνονται στους ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από τον HCV, όπως η ινσουλίνη, τα κορτικοστεροειδή και το μονοξείδιο του αζώτου [460-462], ή τέλος σε μια άμεσα εξαρτώμενη από την IFN-α ανασταλτική δράση στην έκκριση της λεπτίνης. Εντούτοις, στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της λεπτίνης, μεταξύ αυτών που είχαν ιολογική ή βιοχημική ανταπόκριση στη θεραπεία και εκείνων που δεν ανταποκρίθηκαν. Τα ευρήματα αυτά καθιστούν σχεδόν απίθανη την παρουσία συσχέτισης μεταξύ της μείωσης των επιπέδων της λεπτίνης και της ιολογικής κάθαρσης.

Πρόσφατα έχει αναφερθεί ότι η προσθήκη IFN-α σε καλλιέργειες λιποκυττάρων τρωκτικών, είχε σαν αποτέλεσμα μια άμεση ανασταλτική δράση στην έκκριση της λεπτίνης από τα κύτταρα αυτά [463]. Λαμβάνοντας υπόψη την παραπάνω παρατήρηση, θα μπορούσε κανείς να υποθέσει μια παρόμοια ανασταλτική δράση της IFN-α στην παραγωγή λεπτίνης στους ασθενείς με χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες Β και C.

Όσον αφορά στους χρόνιους HBV ασθενείς, τα αποτελέσματά μας σχετικά με τα επίπεδα λεπτίνης πριν την έναρξη της θεραπείας είναι αντίθετα σε σχέση με τα ευρήματα των Testa και συνεργατών [412] σε ένα μικρό όμως δείγμα μη κίρρωτικών ασθενών. Ίσως χρειάζονται περαιτέρω έρευνες

προσδιορισμού των επιπέδων της λεπτίνης στους ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη για να αποσαφηνιστεί αυτή η διαφορά.

Τα αποτελέσματα μελετών προσδιορισμού των επιπέδων της λεπτίνης στους ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από τον HCV είναι επίσης αντικρουόμενα. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν χαμηλότερα ή παρόμοια επίπεδα λεπτίνης σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου [396, 412, 448], αλλά επίσης και άλλες, όπου έχουν καταγραφεί σημαντικά υψηλότερες τιμές λεπτίνης στους ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη σε σχέση με εκείνες των ομάδων ελέγχου [400, 423, 447]. Τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης του ορού που βρέθηκαν πριν τη θεραπεία στη μελέτη μας, θα μπορούσαν να οφείλονται σε αυξημένα επίπεδα συνδεδεμένης λεπτίνης όπως έδειξε πρόσφατη μελέτη των Widjaja και συνεργατών [423]. Ένας πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση των υψηλών επιπέδων της λεπτίνης στους HBV και HCV ασθενείς θα μπορούσε να περιλαμβάνει: μία μη-ειδική αύξηση των δεσμευτικών της λεπτίνης πρωτεϊνών (leptin-binding proteins) κατά τη φλεγμονή, μία άμεση δράση του HBV και του HCV, ή τέλος μία ειδική έκκριση λεπτίνης από δραστικά ηπατικά παρεγχυματικά κύτταρα ως αντίδραση στο λοιμογόνο ερέθισμα. Η τελευταία πιθανότητα υποστηρίζεται από δεδομένα στα ηπατικά αστεροειδή κύτταρα τα οποία όταν ενεργοποιηθούν εκφράζουν λεπτίνη [399]. Εντούτοις, εάν τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης οφείλονται μόνο στην ενεργοποίηση των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων δεν έχει αποδειχθεί ακόμη.

Μια συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης του ορού και της ηπατικής ίνωσης, έχει ήδη αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη [400, 449]. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζονται από την ινωτική δράση της λεπτίνης σε πειραματικά μοντέλα καθώς και *in vitro* στα ηπατικά αστεροειδή

κύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα των κολποειδών και στα κύτταρα Kupffer [464]. Παρόλα αυτά, στην παρούσα μελέτη καμία συσχέτιση δε βρέθηκε μεταξύ των συγκεντρώσεων της λεπτίνης του ορού και της ηπατικής ίνωσης στους ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από τον HBV ή τον HCV. Τα ευρήματά μας συμβαδίζουν με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών, όπου και εκεί καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε επίσης μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης και της ηπατικής ίνωσης [401, 423]. Πιθανές εξηγήσεις για αυτά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα θα μπορούσαν να είναι τα διαφορετικά συστήματα βαθμολόγησης που χρησιμοποιήθηκαν για να αξιολογήσουν την ίνωση, καθώς και τα διαφορετικά κριτήρια επιλογής των ασθενών.

Είναι ενδιαφέρον ότι, στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές των επιπέδων λεπτίνης ορού μεταξύ ασθενών με λοίμωξη από διαφορετικούς γονότυπους του HCV. Πραγματικά βρέθηκαν υψηλότερες τιμές λεπτίνης στους HCV ασθενείς που είχαν μολυνθεί από γονότυπο 1b. Το παραπάνω εύρημα θα μπορούσε να αιτιολογήσει, τουλάχιστον εν μέρει, το σοβαρό βαθμό ίνωσης, τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης και την αυξημένη πιθανότητα ιολογικής αντίστασης στη θεραπεία με IFN-α, δεδομένα που προηγουμένως έχουν αναφερθεί στους συγκεκριμένους HCV ασθενείς με γονότυπο 1b. Επιπλέον, βρήκαμε σημαντικά χαμηλότερες τιμές λεπτίνης στους HCV ασθενείς που είχαν μολυνθεί από γονότυπο 3α, αν και καμία σημαντική διαφορά στο BMI δεν παρατηρήθηκε μεταξύ αυτών των ασθενών και εκείνων που είχαν μολυνθεί από γονότυπο διαφορετικό του 3α. Καθώς η λεπτίνη πιστεύεται, ότι έχει ένα προστατευτικό ρόλο ενάντια στη συσσώρευση των λιπιδίων σε περιοχές εκτός του λιπώδους ιστού, όπως το μυοκάρδιο, οι σκελετικοί μύες, το πάγκρεας και

το ήπαρ [465,466], τα χαμηλά επίπεδα λεπτίνης που βρέθηκαν στους HCV ασθενείς με γονότυπο 3α, θα μπορούσαν να οφείλονται σε μια ειδική δράση του συγκεκριμένου γονότυπου, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει αρκετά πειστικά την αυξημένη επίπτωση ηπατικής στεάτωσης μεταξύ των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη που έχουν τον παραπάνω αναφερθέντα γονότυπο [450, 467].

Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή παρέχει για πρώτη φορά διεθνώς πειστικές αποδείξεις μιας σταθερής κινητικής «συμπεριφοράς» (kinetic profile) των επιπέδων λεπτίνης στον ορό ασθενών, που θεραπεύονται με IFN-α λόγω χρόνιας ηπατίτιδας Β και C. Αναλυτικά, τα επίπεδα λεπτίνης μειώνονται σημαντικά στο τέλος της αγωγής με IFN-α και παραμένουν σταθερά σε χαμηλά επίπεδα έως το τέλος της παρακολούθησης (6 μήνες μετά το τέλος της αγωγής). Καθώς η ιολογική κάθαρση δεν φαίνεται να συσχετίζεται στους ασθενείς αυτούς με τις μεταβολές της λεπτίνης, υποθέτουμε την IFN-α ως ένα δυνητικό, άμεσο αναστολέα της παραγωγής λεπτίνης. Επιπρόσθετες μελέτες απαιτούνται για να διερευνηθεί ο ακριβής μηχανισμός, που ρυθμίζει την μείωση των επιπέδων λεπτίνης μετά από θεραπεία με IFN-α στους ασθενείς με χρόνιες ιογενείς ηπατοπάθειες, καθώς και εάν οι μεταβολές αυτές έχουν κάποια κλινική ή παθοφυσιολογική σημασία, σχετικά με την πορεία και την έκβαση των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Νταλέκος Γ.Ν., Παθήσεις του ήπατος, των χοληφόρων οδών και του παγκρέατος. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Βόλος 1999.
2. Zuckerman AJ, The chronicle of viral hepatitis. Bull.Hyg.Trop.Dis., 1977. 54: p. 113.
3. Buti M., et al., Etiology of acute sporadic hepatitis in Spain: the role of hepatitis C and E viruses. J Hepatol, 1994. 20(5): p. 589-92.
4. Alter M.J. and E.E. Mast, The epidemiology of viral hepatitis in the United States. Gastroenterol Clin North Am, 1994. 23(3): p. 437-55.
5. Tassopoulos N.C., et al., Role of hepatitis C virus in acute non-A, non-B hepatitis in Greece: a 5-year prospective study. Gastroenterology, 1992. 102(3): p. 969-72.
6. Poulsen H. and P. Christoffersen, Abnormal bile duct epithelium in liver biopsies with histological signs of viral hepatitis. Acta Pathol Microbiol Scand, 1969. 76(3): p. 383-90.
7. Sherlock Sheila, Dooley James, Diseases of the liver and biliary system. University of London, Blackwell Science Ltd., London 1997.
8. Γερμενής Αναστ., Ιατρική Ανοσολογία. Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα 2000.
9. Wallach J., Ερμηνεία Διαγνωστικών Εξετάσεων και Δοκιμασιών. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1999.

10. Tietz N. Textbook of Clinical Chemistry. University of Kentucky Medical Center, Lexington 1999.
11. Tietz N, Fundamentals of Clinical Chemistry. University of Kentucky Medical Center, Lexington 2001.
12. Tietz N, Clinical Guide to Laboratory Tests. University of Kentucky Medical Center, Lexington 1998.
13. Karlson P, Κλινική Παθολογική Βιοχημεία. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1988.
14. Lyons D.J., J.M. Gilvarry, and J.F. Fielding, Severe haemolysis associated with hepatitis A and normal glucose-6-phosphate dehydrogenase status. *Gut*, 1990. 31(7): p. 838-9.
15. Chan T.K. and D. Todd, Haemolysis complicating viral hepatitis in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Br Med J*, 1975. 1(5950): p. 131-3.
16. Gimson A.E., et al., Clinical and prognostic differences in fulminant hepatitis type A, B and non-A non-B. *Gut*, 1983. 24(12): p. 1194-8.
17. Hollinger F., An overview of the clinical development of hepatitis A vaccine. *J. Infect. Dis.*, 1995(171:S1).
18. Sjogren M.H., et al., Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine. *Ann Intern Med*, 1991. 114(6): p. 470-1.
19. Seeff L.B. and R.S. Koff, Passive and active immunoprophylaxis of hepatitis B. *Gastroenterology*, 1984. 86(5 Pt 1): p. 958-81.
20. Wong V.C., et al., Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin.

- Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 1984. 1(8383): p. 921-6.
21. Szmunes W., et al., Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med*, 1980. 303(15): p. 833-41.
 22. Desmyter J., et al., Efficacy of heat-inactivated hepatitis B vaccine in haemodialysis patients and staff. Double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*, 1983. 2(8363): p. 1323-8.
 23. Heijtkink R.A., et al., Hepatitis B vaccination in Down's syndrome and other mentally retarded patients. *Hepatology*, 1984. 4(4): p. 611-4.
 24. Dienstag J.L., et al., Hepatitis B vaccine in health care personnel: safety, immunogenicity, and indicators of efficacy. *Ann Intern Med*, 1984. 101(1): p. 34-40.
 25. Stevens C.E., et al., Yeast-recombinant hepatitis B vaccine. Efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *Jama*, 1987. 257(19): p. 2612-6.
 26. McMahon B.J., et al., A comprehensive programme to reduce the incidence of hepatitis B virus infection and its sequelae in Alaskan natives. *Lancet*, 1987. 2(8568): p. 1134-6.
 27. Zoulek G., et al., Evaluation of a reduced dose of hepatitis B vaccine administered intradermally. *J Med Virol*, 1984. 14(1): p. 27-32.
 28. Farci P., et al., Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science*, 1992. 258(5079): p. 135-40.
 29. Choo Q.L., et al., Vaccination of chimpanzees against infection by the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994. 91(4): p. 1294-8.

30. Shalton S. and S. Sherlock, Virus hepatitis with features of prolonged bile retention. *Br Med J*, 1957. 13(5047): p. 734-8.
31. Jaeckel E., et al., Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med*, 2001. **345**(20): p:1452-7.
32. Blumberg B.S., H.J. Alter, and S. Visnich, A "New" Antigen In Leukemia Sera. *Jama*, 1965. 191: p. 541-6.
33. Alberti A., et al., Fine specificity of human antibody response to the PreS1 domain of hepatitis B virus. *Hepatology*, 1990. 12(2): p. 199-203.
34. Petit M.A., et al., Variable expression of preS1 antigen in serum during chronic hepatitis B virus infection: an accurate marker for the level of hepatitis B virus replication. *Hepatology*, 1990. 11(5): p. 809-14.
35. Kurai K., et al., Serum titers of pre-S(2) antigen in patients with acute and chronic type B hepatitis: relation to serum aminotransferase activity and other hepatitis B virus markers. *Hepatology*, 1989. 9(2): p. 175-9.
36. Chau K.H., et al., Serodiagnosis of recent hepatitis B infection by IgM class anti-HBc. *Hepatology*, 1983. 3(2): p. 142-9.
37. Shimizu M., et al., Immunoglobulin M antibody against hepatitis B core antigen for the diagnosis of fulminant type B hepatitis. *Gastroenterology*, 1983. 84(3): p. 604-10.
38. Zervou E.K., et al., Value of anti-HBc screening of blood donors for prevention of HBV infection: results of a 3-year prospective study in Northwestern Greece. *Transfusion*, 2001. 41(5): p. 652-8.

39. Sanchez-Quijano A., et al., Hepatitis B virus occult infection in subjects with persistent isolated anti-HBc reactivity. *J Hepatol*, 1993. 17(3): p. 288-93.
40. Pawlotsky J.M., Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology*, 2002. 122(6): p. 1554-68.
41. Baker B.L., et al., Determination of hepatitis B virus DNA in serum using the polymerase chain reaction: clinical significance and correlation with serological and biochemical markers. *Hepatology*, 1991. 13(4): p. 632-6.
42. Χατζηγιάννης Σ, Ηπατίτιδα Β και C . Διημερίδα Ηπατίτιδας Β και C, Τόμος Πρακτικών, Αθήνα 2003.
43. Νταλέκος ΓΝ, Ηπατίτιδα Β και C στην Ελλάδα: Η άποψη του ΚΕΕΛ. Διημερίδα Ηπατίτιδας Β και C, Τόμος Πρακτικών, Αθήνα 2003, p:18-26.
44. Koulentaki M., et al., Prevalence of hepatitis B and C markers in volunteer blood donors in Crete. A 5-year study. *J Viral Hepat*, 1999. 6(3): p. 243-8.
45. Kyriakis K.P., et al., Seroprevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) among first-time and sporadic blood donors in Greece: 1991-1996. *Transfus Med*, 2000. 10(3): p. 175-80.
46. Stamouli M., et al., Decline of hepatitis B infection in Greece. *Eur J Epidemiol*, 1999. 15(5): p. 447-9.
47. Bortolotti F., et al., Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology*, 1990. 99(3): p. 805-10.

48. Hurie M.B., E.E. Mast, and J.P. Davis, Horizontal transmission of hepatitis B virus infection to United States-born children of Hmong refugees. *Pediatrics*, 1992. 89(2): p. 269-73.
49. Alter M.J., et al., Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. *Jama*, 1989. 262(9): p. 1201-5.
50. Schreeder M.T., et al., Hepatitis B in homosexual men: prevalence of infection and factors related to transmission. *J Infect Dis*, 1982. 146(1): p. 7-15.
51. Welch J., et al., Hepatitis B infections after gynaecological surgery. *Lancet*, 1989. 1(8631): p. 205-7.
52. Entry to medical school: by examination and vaccination? *Lancet*, 1994. 343(8903): p. 927-8.
53. Villa E., et al., Gastrointestinal endoscopy and HBV infection: no evidence for a causal relationship. A prospective controlled study. *Gastrointest Endosc*, 1984. 30(1): p. 15-7.
54. Grob P., Introduction to epidemiology and risk of hepatitis B. *Vaccine*, 1995. 13 Suppl 1: p. S14-5.
55. Brechot C., et al., Multiplication of hepatitis B virus in fulminant hepatitis B. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984. 288(6413): p. 270-1.
56. McMahon B.J., et al., Hepatitis B-associated polyarteritis nodosa in Alaskan Eskimos: clinical and epidemiologic features and long-term follow-up. *Hepatology*, 1989. 9(1): p. 97-101.

57. Lin C.Y., Hepatitis B virus-associated membranous nephropathy: clinical features, immunological profiles and outcome. *Nephron*, 1990. 55(1): p. 37-44.
58. Venkateshan V.S., et al., Hepatitis-B-associated glomerulonephritis: pathology, pathogenesis, and clinical course. *Medicine (Baltimore)*, 1990. 69(4): p. 200-16.
59. Lisker-Melman M., et al., Glomerulonephritis caused by chronic hepatitis B virus infection: treatment with recombinant human alpha-interferon. *Ann Intern Med*, 1989. 111(6): p. 479-83.
60. Lai K.N., et al., Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med*, 1991. 324(21): p. 1457-63.
61. Brouet J.C., et al., Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med*, 1974. 57(5): p. 775-88.
62. Christodoulou D.K., et al., Cryoglobulinemia due to chronic viral hepatitis infections is not a major problem in clinical practice. *Eur J Intern Med*, 2001. 12(5): p. 435-441.
63. Penner E., et al., Serum and cerebrospinal fluid immune complexes containing hepatitis B surface antigen in Guillain-Barre syndrome. *Gastroenterology*, 1982. 82(3): p. 576-80.
64. Ursell P.C., et al., Hepatitis B virus and myocarditis. *Hum Pathol*, 1984. 15(5): p. 481-4.
65. Dudley F.J., P.J. Scheuer, and S. Sherlock, Natural history of hepatitis-associated antigen-positive chronic liver disease. *Lancet*, 1972. 2(7792): p. 1388-93.

66. Παπαθεοδωρίδης Γ Β, Φυσική ιστορία- Διάγνωση Χρόνιας ηπατίτιδας Β. Στο:Τριανταφυλλίδης ΙΚ,εκδ. 22^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας- Τόμος Πρακτικών. Αθήνα 2002: p. 167-72.
67. Hadziyannis S.J., Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: From clinical recognition to pathogenesis and treatment. *Vir Hep Rev*, 1995: p. 1: 7-36.
68. Papatheodoridis G.V. and S.J. Hadziyannis, Diagnosis and management of pre-core mutant chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2001. 8(5): p. 311-21.
69. Lok A.S. and B.J. McMahon, Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2001. 34(6): p. 1225-41.
70. Lorient M.A., et al., Demonstration of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction in the serum and the liver after spontaneous or therapeutically induced HBeAg to anti-HBe or HBsAg to anti-HBs seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 1992. 15(1): p. 32-6.
71. Brunetto M.R., et al., Monitoring the natural course and response to therapy of chronic hepatitis B with an automated semi-quantitative assay for IgM anti-HBc. *J Hepatol*, 1993. 19(3): p. 431-6.
72. Παπαθεοδωρίδης ΓΒ, Τασσόπουλος ΝΚ. Φυσική ιστορία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 1997; 14: 138-147.
73. Davis G.L., J.H. Hoofnagle, and J.G. Waggoner, Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*, 1984. 86(2): p. 230-5.

74. Dragosics B., et al., Long-term follow-up study of asymptomatic HBsAg-positive voluntary blood donors in Austria: a clinical and histologic evaluation of 242 cases. *Hepatology*, 1987. 7(2): p. 302-6.
75. Lok A.S., E.J. Heathcote, and J.H. Hoofnagle, Management of hepatitis B: 2000--summary of a workshop. *Gastroenterology*, 2001. 120(7): p. 1828-53.
76. Ρηγοπούλου Ειρ., Νταλέκος Γεωρ., Σύγχρονη Θεραπεία Ιογενών Ηπατιτιδών Β και C. Τομέας Παθολογίας, Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 2005.
77. Tilg H., New insights into the mechanisms of interferon alfa: an immunoregulatory and anti-inflammatory cytokine. *Gastroenterology*, 1997. 112(3): p. 1017-21.
78. Foster G.R., Interferons in host defense. *Semin Liver Dis*, 1997. 17(4): p. 287-95.
79. Lai C.L. and M.F. Yuen, Profound suppression of hepatitis B virus replication with lamivudine. *J Med Virol*, 2000. 61(3): p. 367-73.
80. Noble S. and K.L. Goa, Adefovir dipivoxil. *Drugs*, 1999. 58(3): p. 479-87; discussion 488-9.
81. Marcellin P., et al., Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003. 348(9): p. 808-16.
82. Hadziyannis S.J., et al., Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003. 348(9): p. 800-7.

83. Xiong X., et al., Mutations in hepatitis B DNA polymerase associated with resistance to lamivudine do not confer resistance to adefovir in vitro. *Hepatology*, 1998. 28(6): p. 1669-73.
84. Major M.E. and S.M. Feinstone, The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology*, 1997. 25(6): p. 1527-38.
85. EASL, International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol*, 1999. 30: p. 956-61.
86. Courouce A.M., et al., Significance of NS3 and NS5 antigens in screening for HCV antibody. *Lancet*, 1994. 343(8901): p. 853-4.
87. Busch M.P., et al., Reinstatement of donors who test false-positive in second-generation hepatitis C virus enzyme immunoassay should await availability of licensed third-generation tests. *Transfusion*, 1994. 34(3): p. 278.
88. Zaaijer H.L., et al., Reliability of polymerase chain reaction for detection of hepatitis C virus. *Lancet*, 1993. 341(8847): p. 722-4.
89. Craxi A., et al., Third-generation hepatitis C virus tests in asymptomatic anti-HCV-positive blood donors. *J Hepatol*, 1994. 21(5): p. 730-4.
90. Κατευθυντήριες Οδηγίες Θεραπευτικής Παρεμβάσεως σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της Ηπατίτιδας Β και C. ΚΕΕΛ, Επιστημονική Επιτροπή Ιογενούς Ηπατίτιδας, 2003.
91. Lau J.Y., et al., Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Lancet*, 1993. 341(8859): p. 1501-4.
92. Martinot-Peignoux M., et al., Detection and quantitation of serum HCV-RNA by branched DNA amplification in anti-HCV positive blood donors. *J Hepatol*, 1994. 20(5): p. 676-8.

93. Davis G.L., et al., Quantitative detection of hepatitis C virus RNA with a solid-phase signal amplification method: definition of optimal conditions for specimen collection and clinical application in interferon-treated patients. *Hepatology*, 1994. 19(6): p. 1337-41.
94. Brillanti S., et al., Persistent hepatitis C viraemia without liver disease. *Lancet*, 1993. 341(8843): p. 464-5.
95. Quiroga J.A., et al., Immunoglobulin M antibody to hepatitis C virus core antigen: correlations with viral replication, histological activity, and liver disease outcome. *Hepatology*, 1995. 22(6): p. 1635-40.
96. Dalekos G.N., E. Zervou, and E.V. Tsianos, IgM antibodies to hepatitis C virus in chronic active hepatitis C in NW Greece. Solution or more questions? *J Hepatol*, 1995. 22(4): p. 509.
97. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat*, 1999. 6(1): p. 35-47.
98. Alter M.J., et al., The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med*, 1999. 341(8): p. 556-62.
99. Memon M.I. and M.A. Memon, Hepatitis C: an epidemiological review. *J Viral Hepat*, 2002. 9(2): p. 84-100.
100. Trepo C. and P. Pradat, Hepatitis C virus infection in Western Europe. *J Hepatol*, 1999. 31 Suppl 1: p. 80-3.
101. Naoumov N.V., Hepatitis C virus infection in Eastern Europe. *J Hepatol*, 1999. 31 Suppl 1: p. 84-7.

102. Sofroniadou K., et al., Globin chain synthesis in the greek type (A gamma) of hereditary persistence of fetal haemoglobin. *Br J Haematol*, 1975. 29(1): p. 137-48.
103. Zervou E.K., et al., Low prevalence of HCV, HIV, and HTLV-I/II infection markers in northwestern Greece: results of a 3-year prospective donor study (1995-1997). *Eur J Intern Med*, 2003. 14(1): p. 39-44.
104. Lionis C., et al., Current prevalence of hepatitis A, B and C in a well-defined area in rural Crete, Greece. *J Viral Hepat*, 1997. 4(1): p. 55-61.
105. Conry-Cantilena C., et al., Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 1996. 334(26): p. 1691-6.
106. Esteban J.I., et al., Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion-associated hepatitis. *N Engl J Med*, 1990. 323(16): p. 1107-12.
107. Locasciulli A., et al., Hepatitis C virus infection and chronic liver disease in children with leukemia in long-term remission. *Blood*, 1991. 78(6): p. 1619-22.
108. Hatzakis A., et al., Antibody responses to hepatitis C virus by second-generation immunoassays in a cohort of patients with bleeding disorders. *Vox Sang*, 1992. 63(3): p. 204-9.
109. van der Poel C.L., Hepatitis C virus and blood transfusion: past and present risks. *J Hepatol*, 1999. 31 Suppl 1: p. 101-6.

110. Stefanidis I., et al., Hepatitis E virus antibodies in hemodialysis patients: an epidemiological survey in central Greece. *Int J Artif Organs*, 2004. 27(10): p. 842-7.
111. Tsianos E.V., et al., High frequency of antibodies to Hantaan virus and hepatitis C virus in chronic haemodialysis patients. Coincidence or cross-reaction? *J Intern Med*, 1993. 234(6): p. 607-10.
112. Elisaf M., et al., Antibodies against hepatitis C virus (anti-HCV) in haemodialysis patients: association with hepatitis B serological markers. *Nephrol Dial Transplant*, 1991. 6(7): p. 476-9.
113. Dalekos G.N., et al., Absence of HCV viraemia in anti-HCV-negative haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1998. 13(7): p. 1804-6.
114. Huang C.C., Hepatitis in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 1997. 12(9-10): p. S236-41.
115. Simonsen L., et al., Unsafe injections in the developing world and transmission of bloodborne pathogens: a review. *Bull World Health Organ*, 1999. 77(10): p. 789-800.
116. Allander T., et al., Frequent patient-to-patient transmission of hepatitis C virus in a haematology ward. *Lancet*, 1995. 345(8950): p. 603-7.
117. Bronowicki J.P., et al., Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med*, 1997. 337(4): p. 237-40.
118. Esteban J.I., et al., Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med*, 1996. 334(9): p. 555-60.

119. Ross R.S., et al., Transmission of hepatitis C virus from a patient to an anesthesiology assistant to five patients. *N Engl J Med*, 2000. 343(25): p. 1851-4.
120. Arai Y., et al., A prospective study of hepatitis C virus infection after needlestick accidents. *Liver*, 1996. 16(5): p. 331-4.
121. Dalekos G.N., et al., Immunologic and viral markers in the circulation of anti-HIV negative heroin addicts. *Eur J Clin Invest*, 1993. 23(4): p. 219-25.
122. Wejstal R., Sexual transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol*, 1999. 31 Suppl 1: p. 92-5.
123. Meisel H., et al., Transmission of hepatitis C virus to children and husbands by women infected with contaminated anti-D immunoglobulin. *Lancet*, 1995. 345(8959): p. 1209-11.
124. Caporaso N., A. Ascione, and T. Stroffolini, Spread of hepatitis C virus infection within families. Investigators of an Italian Multicenter Group. *J Viral Hepat*, 1998. 5(1): p. 67-72.
125. Guadagnino V., et al., Hepatitis C virus infection in family setting. *Eur J Epidemiol*, 1998. 14(3): p. 229-32.
126. Conte D., et al., Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology*, 2000. 31(3): p. 751-5.
127. Seeff L.B., Natural history of hepatitis C. *Am J Med*, 1999. 107(6B): p. 10S-15S.

128. Alter H.J. and L.B. Seeff, Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis*, 2000. 20(1): p. 17-35.
129. Marcellin P., Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol*, 1999. 31 Suppl 1: p. 9-16.
130. Poynard T., et al., Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. *Semin Liver Dis*, 2000. 20(1): p. 47-55.
131. Koukoulis G.K., Chronic hepatitis C: grading, staging, and searching for reliable predictors of outcome. *Hum Pathol*, 2001. 32(9): p. 899-903.
132. Dusheiko G.M., The natural course of chronic hepatitis C: implications for clinical practice. *J Viral Hepat*, 1998. 5 Suppl 1: p. 9-12.
133. Vogt M., et al., Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med*, 1999. 341(12): p. 866-70.
134. Kenny-Walsh, E., Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med*, 1999. 340(16): p. 1228-33.
135. Wiese M., et al., Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology*, 2000. 32(1): p. 91-6.
136. Alberti A., L. Chemello, and L. Benvegna, Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*, 1999. 31 Suppl 1: p. 17-24.
137. Rambusch E.G. and M.P. Manns, [Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection]. *Z Gastroenterol*, 1998. 36(7): p. 579-86.

138. Manns M.P., Rambusch E.G., Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 1999. 31;(Suppl 1): p. 210-216.
139. Obermayer-Sraub P, M.M., Hepatitis C and D, retroviruses and autoimmune manifestations. *J Autoimmunity*, 2001: p. 16:275-285.
140. Lunel L, C.P., Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 1999: p. 31(Suppl 1): 210-216.
141. Czaja A., Extrahepatic immunologic features of chronic hepatitis. *Dig Dis Sci*, 1997: p. 15:125-144.
142. Pawlotsky J.M., Hepatitis C virus infection: virus/host interactions. *J Viral Hepat*, 1998. 5(Suppl 1): p. 3-8.
143. Zein N.N., D.H. Persing, and A.J. Czaja, Viral genotypes as determinants of autoimmune expression in chronic hepatitis C. *Mayo Clin Proc*, 1999. 74(5): p. 454-60.
144. Pawlotsky J.M., et al., Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med*, 1995. 122(3): p. 169-73.
145. Carithers, Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. In update of viral hepatitis postgraduate course AASLD. 2000.
146. Pawlotsky J.M., et al., Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology*, 1994. 19(4): p. 841-8.
147. Cacoub P., et al., Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. *The*

GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine (Baltimore)*, 2000. 79(1): p. 47-56.

148. Abel G., Q.X. Zhang, and V. Agnello, Hepatitis C virus infection in type II mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum*, 1993. 36(10): p. 1341-9.
149. Agnello V., R.T. Chung, and L.M. Kaplan, A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med*, 1992. 327(21): p. 1490-5.
150. Marcellin P., et al., Cryoglobulinemia with vasculitis associated with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 1993. 104(1): p. 272-7.
151. Cacoub P., et al., Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Am J Med*, 1994. 96(2): p. 124-32.
152. Lunel F. and L. Musset, Hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *J Hepatol*, 1998. 29(5): p. 848-55.
153. Zignego A.L., et al., Hepatitis C virus infection in mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma: evidence for a pathogenetic role. *Arch Virol*, 1997. 142(3): p. 545-55.
154. Ferri C., et al., Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood*, 1993. 82(12): p. 3701-4.
155. Casato M., et al., Predictors of long-term response to high-dose interferon therapy in type II cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. *Blood*, 1997. 90(10): p. 3865-73.

156. Zignego A.L., et al., Hepatitis C virus genotype analysis in patients with type II mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med*, 1996. 124(1 Pt 1): p. 31-4.
157. Lenzi M., et al., Haplotype HLA-B8-DR3 confers susceptibility to hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Blood*, 1998. 91(6): p. 2062-6.
158. Agnello V., The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Springer Semin Immunopathol*, 1997. 19(1): p. 111-29.
159. Johnson R.J., et al., Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 1993. 328(7): p. 465-70.
160. Cacoub P., [Hepatitis C and neurological disorders]. *Gastroenterol Clin Biol*, 1998. 22(11): p. 889-90.
161. Buskila D., Hepatitis C-associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2000. 12(4): p. 295-9.
162. Coll J., et al., Immunohistochemistry of minor salivary gland biopsy specimens from patients with Sjogren's syndrome with and without hepatitis C virus infection. *Ann Rheum Dis*, 1997. 56(6): p. 390-2.
163. Scott C.A., et al., Chronic lymphocytic sialoadenitis in HCV-related chronic liver disease: comparison of Sjogren's syndrome. *Histopathology*, 1997. 30(1): p. 41-8.
164. Koike K., et al., Sialadenitis histologically resembling Sjogren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. 94(1): p. 233-6.

165. Arrieta J.J., et al., In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands. *Am J Pathol*, 2001. 158(1): p. 259-64.
166. Zignego A.L. and C. Brechot, Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. *J Hepatol*, 1999. 31(2): p. 369-76.
167. De Vita, S., et al., Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. *Blood*, 1997. 90(2): p. 776-82.
168. Izumi T., et al., B cell malignancy and hepatitis C virus infection. *Leukemia*, 1997. 11 Suppl 3: p. 516-8.
169. Satoh T., et al., The relationship between primary splenic malignant lymphoma and chronic liver disease associated with hepatitis C virus infection. *Cancer*, 1997. 80(10): p. 1981-8.
170. Zuckerman E., et al., Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med*, 1997. 127(6): p. 423-8.
171. De Rosa G., et al., High prevalence of hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders in Italy. *Am J Hematol*, 1997. 55(2): p. 77-82.
172. Germanidis G., et al., Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Hepatology*, 1999. 30(3): p. 822-3.
173. Zignego A.L., et al., Frequency of bcl-2 rearrangement in patients with mixed cryoglobulinemia and HCV-positive liver diseases. *Clin Exp Rheumatol*, 1997. 15(6): p. 711-2.
174. Hermine O., et al., Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 2002. 347(2): p. 89-94.

175. Rabkin C.S., et al., Prospective study of hepatitis C viral infection as a risk factor for subsequent B-cell neoplasia. *Blood*, 2002. 99(11): p. 4240-2.
176. Hussain I., et al., The association of hepatitis C viral infection with porphyria cutanea tarda in the Lothian region of Scotland. *Clin Exp Dermatol*, 1996. 21(4): p. 283-5.
177. Moran M.J., et al., Hepatic uroporphyrinogen decarboxylase activity in porphyria cutanea tarda patients: the influence of virus C infection. *Hepatology*, 1998. 27(2): p. 584-9.
178. Elder G.H., Porphyria cutanea tarda. *Semin Liver Dis*, 1998. 18(1): p. 67-75.
179. Stolzel U., et al., Low prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda in Germany. *Hepatology*, 1995. 21(6): p. 1500-3.
180. Ferri C., et al., Hepatitis C virus-related autoimmunity in patients with porphyria cutanea tarda. *Eur J Clin Invest*, 1993. 23(12): p. 851-5.
181. Navas S., et al., Porphyria cutanea tarda and hepatitis C and B viruses infection: a retrospective study. *Hepatology*, 1995. 21(2): p. 279-84.
182. Bonkovsky H.L., et al., Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, and HFE gene mutations in North America. *Hepatology*, 1998. 27(6): p. 1661-9.
183. Tsukazaki N., M. Watanabe, and H. Irifune, Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol*, 1998. 138(6): p. 1015-7.
184. Sheikh M.Y., R.A. Wright, and J.B. Burruss, Dramatic resolution of skin lesions associated with porphyria cutanea tarda after interferon-alpha

- therapy in a case of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*, 1998. 43(3): p. 529-33.
185. Okano J., et al., Interferon treatment of porphyria cutanea tarda associated with chronic hepatitis type C. *Hepatogastroenterology*, 1997. 44(14): p. 525-8.
186. Dalekos G.N., et al., A prospective evaluation of dermatological side-effects during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1998. 10(11): p. 933-9.
187. Marcellin P., M. Pouteau, and J.P. Benhamou, Hepatitis C virus infection, alpha interferon therapy and thyroid dysfunction. *J Hepatol*, 1995. 22(3): p. 364-9.
188. Hadziyannis S.J., Nonhepatic manifestations and combined diseases in HCV infection. *Dig Dis Sci*, 1996. 41(12 Suppl): p. 63S-74S.
189. Khamashta M.A. and G.R. Hughes, Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*, 1995. 7(5): p. 389-94.
190. Wilson W.A., et al., International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum*, 1999. 42(7): p. 1309-11.
191. Reber G., et al., Multicenter evaluation of nine commercial kits for the quantitation of anticardiolipin antibodies. The Working Group on Methodologies in Haemostasis from the GEHT (Groupe d'Etudes sur l'Hemostase et la Thrombose). *Thromb Haemost*, 1995. 73(3): p. 444-52.

192. Dalekos G.N., et al., Increased incidence of anti-cardiolipin antibodies in patients with hepatitis C is not associated with aetiopathogenetic link to anti-phospholipid syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000. 12(1): p. 67-74.
193. Leroy V., et al., Prevalence and significance of anticardiolipin, anti-beta2 glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in chronic hepatitis C. *Br J Haematol*, 1998. 101(3): p. 468-74.
194. Ordi-Ros J., et al., Anticardiolipin antibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: characterization in relation to antiphospholipid syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2000. 7(2): p. 241-4.
195. Harada M., et al., High prevalence of anticardiolipin antibodies in hepatitis C virus infection: lack of effects on thrombocytopenia and thrombotic complications. *J Gastroenterol*, 2000. 35(4): p. 272-7.
196. Cacoub P., et al., Anticardiolipin, anti-beta2-glycoprotein I, and antinucleosome antibodies in hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. Multivirc Group. *J Rheumatol*, 1997. 24(11): p. 2139-44.
197. Dalekos G.N., K. Zachou, and C. Liaskos, The antiphospholipid syndrome and infection. *Curr Rheumatol Rep*, 2001. 3(4): p. 277-85.
198. Matsuda J., et al., High prevalence of anti-phospholipid antibodies and anti-thyroglobulin antibody in patients with hepatitis C virus infection treated with interferon-alpha. *Am J Gastroenterol*, 1995. 90(7): p. 1138-41.

199. Mangia A., et al., Anticardiolipin antibodies in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol*, 1999. 94(10): p. 2983-7.
200. Giordano P., et al., Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and hepatitis C virus infection in thalassaemia. *Br J Haematol*, 1998. 102(4): p. 903-6.
201. Prieto J., et al., Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis C: implication of hepatitis C virus as the cause of the antiphospholipid syndrome. *Hepatology*, 1996. 23(2): p. 199-204.
202. Biron C., et al., Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with chronic liver disease related to alcohol or hepatitis C virus: correlation with liver injury. *J Lab Clin Med*, 1998. 131(3): p. 243-50.
203. Munoz-Rodriguez F.J., et al., Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with antiphospholipid syndrome. *J Hepatol*, 1999. 30(5): p. 770-3.
204. Sthoeger Z.M., et al., Anticardiolipin autoantibodies in serum samples and cryoglobulins of patients with chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis*, 2000. 59(6): p. 483-6.
205. al-Saeed A., et al., The development of antiphospholipid antibodies in haemophilia is linked to infection with hepatitis C. *Br J Haematol*, 1994. 88(4): p. 845-8.
206. Baid S., et al., Renal thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibodies in hepatitis C-positive renal allograft recipients. *J Am Soc Nephrol*, 1999. 10(1): p. 146-53.

207. Allison M.E., et al., Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol*, 1994. 21(6): p. 1135-9.
208. Caronia S., et al., Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 1999. 30(4): p. 1059-63.
209. Mason A.L., et al., Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 1999. 29(2): p. 328-33.
210. Hadziyannis S. and B. Karamanos, Diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 1999. 29(2): p. 604-5.
211. Yamaguchi S., et al., Analysis of bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic hepatitis C before and after treatment with interferon alpha. *Thorax*, 1997. 52(1): p. 33-7.
212. Irving W.L., S. Day, and I.D. Johnston, Idiopathic pulmonary fibrosis and hepatitis C virus infection. *Am Rev Respir Dis*, 1993. 148(6 Pt 1): p. 1683-4.
213. Ferri C., et al., Interstitial lung fibrosis and rheumatic disorders in patients with hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol*, 1997. 36(3): p. 360-5.
214. Buskila D., et al., Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected Israeli patients. *Semin Arthritis Rheum*, 1998. 28(2): p. 107-13.
215. Rivera J., et al., Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol*, 1999. 26(2): p. 420-4.

216. Georgiadou S.P., et al., Occult hepatitis B virus infection in Greek patients with chronic hepatitis C and in patients with diverse nonviral hepatitis diseases. *J Viral Hepat*, 2004. 11(4):p.358-65.
217. NIH consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002. *Hepatology*, 2002. 36:suppl 1: p. S3-S20.
218. Poynard T., et al., Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet*, 1998. 352(9138): p. 1426-32.
219. McHutchison J.G., et al., Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*, 1998. 339(21): p. 1485-92.
220. Fried M.W., et al., Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 2002. 347(13): p. 975-82.
221. Manns M.P., et al., Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*, 2001. 358(9286): p. 958-65.
222. Hadziyannis S.J., et al., Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*, 2004. 140(5): p. 346-55.
223. Zhang Y., et al., Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994. 372(6505): p. 425-32.

224. Campfield L.A., et al., Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*, 1995. 269(5223): p. 546-9.
225. Halaas J.L., et al., Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 1995. 269(5223): p. 543-6.
226. Pelleymounter M.A., et al., Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 1995. 269(5223): p. 540-3.
227. Gorden P. and O. Gavrilova, The clinical uses of leptin. *Curr Opin Pharmacol*, 2003. 3(6): p. 655-9.
228. Elmquist J.K., C.F. Elias, and C.B. Saper, From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron*, 1999. 22(2): p. 221-32.
229. Anand B.K. and J.R. Brobeck, Localization of a "feeding center" in the hypothalamus of the rat. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1951. 77(2): p. 323-4.
230. Bjorbaek C., et al., Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol Cell*, 1998. 1(4): p. 619-25.
231. Kennedy G.C., The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1953. 140(901): p. 578-96.
232. Ahima R.S. and S.Y. Osei, Leptin signaling. *Physiol Behav*, 2004. 81(2): p. 223-41.
233. Faust I.M., P.R. Johnson, and J. Hirsch, Surgical removal of adipose tissue alters feeding behavior and the development of obesity in rats. *Science*, 1977. 197(4301): p. 393-6.

234. Harris R.B., Role of set-point theory in regulation of body weight. *Faseb J*, 1990. 4(15): p. 3310-8.
235. Harris R.B., et al., Early and late stimulation of ob mRNA expression in meal-fed and overfed rats. *J Clin Invest*, 1996. 97(9): p. 2020-6.
236. Hervey G.R., The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol*, 1959. 145(2): p. 336-52.
237. Houseknecht K.L., et al., The biology of leptin: a review. *J Anim Sci*, 1998. 76(5): p. 1405-20.
238. Coleman D.L., Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia*, 1973. 9(4): p. 294-8.
239. Coleman D.L., Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia*, 1978. 14(3): p. 141-8.
240. Friedman J.M., Obesity in the new millennium. *Nature*, 2000. 404(6778): p. 632-4.
241. Ahima R.S., et al., Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol*, 2000. 21(3): p. 263-307.
242. Gong D.W., et al., Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. *J Biol Chem*, 1996. 271(8): p. 3971-4.
243. He Y., et al., The mouse obese gene. Genomic organization, promoter activity, and activation by CCAAT/enhancer-binding protein alpha. *J Biol Chem*, 1995. 270(48): p. 28887-91.
244. Hwang C.S., et al., Transcriptional activation of the mouse obese (ob) gene by CCAAT/enhancer binding protein alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996. 93(2): p. 873-7.

245. Isse N., et al., Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J Biol Chem*, 1995. 270(46): p. 27728-33.
246. Bado A., et al., The stomach is a source of leptin. *Nature*, 1998. 394(6695): p. 790-3.
247. Masuzaki H., et al., Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med*, 1997. 3(9): p. 1029-33.
248. Mise H., et al., Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(9): p. 3225-9.
249. Wang J., et al., A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature*, 1998. 393(6686): p. 684-8.
250. Morash B., et al., Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology*, 1999. 140(12): p. 5995-8.
251. Wiesner G., et al., Leptin is released from the human brain: influence of adiposity and gender. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(7): p. 2270-4.
252. Ahima R.S., et al., Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 1996. 382(6588): p. 250-2.
253. Boden G., et al., Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. 81(9): p. 3419-23.
254. Saladin R., et al., Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature*, 1995. 377(6549): p. 527-9.

255. Kolaczynski J.W., et al., Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. 81(11): p. 4162-5.
256. Barr V.A., et al., Insulin stimulates both leptin secretion and production by rat white adipose tissue. *Endocrinology*, 1997. 138(10): p. 4463-72.
257. Bjorbaek C., et al., Expression of leptin receptor isoforms in rat brain microvessels. *Endocrinology*, 1998. 139(8): p. 3485-91.
258. MacDougald O.A., et al., Regulated expression of the obese gene product (leptin) in white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995. 92(20): p. 9034-7.
259. Rentsch J. and M. Chiesi, Regulation of ob gene mRNA levels in cultured adipocytes. *FEBS Lett*, 1996. 379(1): p. 55-9.
260. Finn P.D., et al., The stimulatory effect of leptin on the neuroendocrine reproductive axis of the monkey. *Endocrinology*, 1998. 139(11): p. 4652-62.
261. Schoeller D.A., et al., Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J Clin Invest*, 1997. 100(7): p. 1882-7.
262. Sinha M.K., et al., Ultradian oscillations of leptin secretion in humans. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996. 228(3): p. 733-8.
263. Dagogo-Jack S., et al., Robust leptin secretory responses to dexamethasone in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(10): p. 3230-3.
264. Elimam A., et al., Variations in glucocorticoid levels within the physiological range affect plasma leptin levels. *Eur J Endocrinol*, 1998. 139(6): p. 615-20.

265. Larsson H. and B. Ahren, Short-term dexamethasone treatment increases plasma leptin independently of changes in insulin sensitivity in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. 81(12): p. 4428-32.
266. Li H., M. Matheny, and P.J. Scarpace, beta 3-Adrenergic-mediated suppression of leptin gene expression in rats. *Am J Physiol*, 1997. 272(6 Pt 1): p. E1031-6.
267. Masuzaki H., et al., Glucocorticoid regulation of leptin synthesis and secretion in humans: elevated plasma leptin levels in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(8): p. 2542-7.
268. Murakami T., M. Iida, and K. Shima, Dexamethasone regulates obese expression in isolated rat adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995. 214(3): p. 1260-7.
269. Saad M.F., et al., Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(2): p. 579-84.
270. Smith J.T. and B.J. Waddell, Developmental changes in plasma leptin and hypothalamic leptin receptor expression in the rat: peripubertal changes and the emergence of sex differences. *J Endocrinol*, 2003. 176(3): p. 313-9.
271. Casabiell X., et al., Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(6): p. 2149-55.
272. Castracane V.D., et al., Serum leptin concentration in women: effect of age, obesity, and estrogen administration. *Fertil Steril*, 1998. 70(3): p. 472-7.

273. Elbers J.M., et al., Reversal of the sex difference in serum leptin levels upon cross-sex hormone administration in transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(10): p. 3267-70.
274. Jockenhovel F., et al., Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(8): p. 2510-3.
275. Roemmich J.N., et al., Gender differences in leptin levels during puberty are related to the subcutaneous fat depot and sex steroids. *Am J Physiol*, 1998. 275(3 Pt 1): p. E543-51.
276. Rosenbaum M., et al., Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. 81(9): p. 3424-7.
277. Pardridge W.M., Receptor-mediated peptide transport through the blood-brain barrier. *Endocr Rev*, 1986. 7(3): p. 314-30.
278. Bornstein S.R., et al., Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(1): p. 280-3.
279. Finck B.N., et al., In vivo and in vitro evidence for the involvement of tumor necrosis factor-alpha in the induction of leptin by lipopolysaccharide. *Endocrinology*, 1998. 139(5): p. 2278-83.
280. Janik J.E., et al., Interleukin 1 alpha increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(9): p. 3084-6.

281. Sarraf P., et al., Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med*, 1997. 185(1): p. 171-5.
282. Donahoo W.T., et al., Isoproterenol and somatostatin decrease plasma leptin in humans: a novel mechanism regulating leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(12): p. 4139-43.
283. Rasmussen D.D., et al., Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels. *Endocrinology*, 1999. 140(2): p. 1009-12.
284. Slieker L.J., et al., Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J Biol Chem*, 1996. 271(10): p. 5301-4.
285. Trayhurn P., et al., Rapid inhibition of ob gene expression and circulating leptin levels in lean mice by the beta 3-adrenoceptor agonists BRL 35135A and ZD2079. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996. 228(2): p. 605-10.
286. Wu-Peng X.S., et al., Phenotype of the obese Koletsky (f) rat due to Tyr763Stop mutation in the extracellular domain of the leptin receptor (Lepr): evidence for deficient plasma-to-CSF transport of leptin in both the Zucker and Koletsky obese rat. *Diabetes*, 1997. 46(3): p. 513-8.
287. Escobar-Morreale H.F., F. Escobar del Rey, and G. Morreale de Escobar, Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinology*, 1997. 138(10): p. 4485-8.
288. Fisker S., et al., Serum leptin is increased in growth hormone-deficient adults: relationship to body composition and effects of placebo-

- controlled growth hormone therapy for 1 year. *Metabolism*, 1997. 46(7): p. 812-7.
289. Mantzoros C.S., et al., Short-term hyperthyroidism has no effect on leptin levels in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(2): p. 497-9.
290. Ozata M., et al., The effects of thyroid status on plasma leptin levels in women. *J Endocrinol Invest*, 1998. 21(6): p. 337-41.
291. Pinkney J.H., et al., Leptin and the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese, hypothyroid and hyperthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998. 49(5): p. 583-8.
292. Gill M.S., et al., Serum leptin response to the acute and chronic administration of growth hormone (GH) to elderly subjects with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(4): p. 1288-95.
293. Ahima R.S., D. Prabakaran, and J.S. Flier, Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest*, 1998. 101(5): p. 1020-7.
294. Licinio J., et al., Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med*, 1997. 3(5): p. 575-9.
295. Licinio J., et al., Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. 95(5): p. 2541-6.
296. Licinio J., et al., Sex differences in circulating human leptin pulse amplitude: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(11): p. 4140-7.

297. Sinha M.K., et al., Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest*, 1996. 98(6): p. 1277-82.
298. Devaskar S.U., et al., Developmental changes in ob gene expression and circulating leptin peptide concentrations. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997. 238(1): p. 44-7.
299. Mistry A.M., A. Swick, and D.R. Romsos, Leptin alters metabolic rates before acquisition of its anorectic effect in developing neonatal mice. *Am J Physiol*, 1999. 277(3 Pt 2): p. R742-7.
300. Garcia-Mayor R.V., et al., Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(9): p. 2849-55.
301. Mantzoros C.S., J.S. Flier, and A.D. Rogol, A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(4): p. 1066-70.
302. Montague C.T., et al., Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 1997. 387(6636): p. 903-8.
303. Ozata M., I.C. Ozdemir, and J. Licinio, Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects

- of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(10): p. 3686-95.
304. Strobel A., et al., A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet*, 1998. 18(3): p. 213-5.
305. Rau H., et al., Truncated human leptin (delta133) associated with extreme obesity undergoes proteasomal degradation after defective intracellular transport. *Endocrinology*, 1999. 140(4): p. 1718-23.
306. Chung W.K., et al., Heterozygosity for Lep(ob) or Lep(rdb) affects body composition and leptin homeostasis in adult mice. *Am J Physiol*, 1998. 274(4 Pt 2): p. R985-90.
307. Farooqi I.S., et al., Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature*, 2001. 414(6859): p. 34-5.
308. Harris R.B., et al., A leptin dose-response study in obese (ob/ob) and lean (+/?) mice. *Endocrinology*, 1998. 139(1): p. 8-19.
309. Tartaglia L.A., et al., Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*, 1995. 83(7): p. 1263-71.
310. Tartaglia L.A., et al., Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*, 1995. 83(7): p. 1263-71.
311. Tartaglia L.A., The leptin receptor. *J Biol Chem*, 1997. 272(10): p. 6093-6.
312. Hakansson M.L. and B. Meister, Transcription factor STAT3 in leptin target neurons of the rat hypothalamus. *Neuroendocrinology*, 1998. 68(6): p. 420-7.

313. Chen H., et al., Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell*, 1996. 84(3): p. 491-5.
314. Lee G.H., et al., Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature*, 1996. 379(6566): p. 632-5.
315. Chua S.C., Jr., et al., Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. *Science*, 1996. 271(5251): p. 994-6.
316. Cusin I., et al., The weight-reducing effect of an intracerebroventricular bolus injection of leptin in genetically obese fa/fa rats. Reduced sensitivity compared with lean animals. *Diabetes*, 1996. 45(10): p. 1446-50.
317. Takaya K., et al., Nonsense mutation of leptin receptor in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat. *Nat Genet*, 1996. 14(2): p. 130-1.
318. Clement K., et al., A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 1998. 392(6674): p. 398-401.
319. Houseknecht K.L., et al., Evidence for leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity. *Diabetes*, 1996. 45(11): p. 1638-43.
320. Hill R.A., et al., Leptin: its pharmacokinetics and tissue distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1998. 22(8): p. 765-70.
321. Bahrenberg G., et al., Identification of the critical sequence elements in the cytoplasmic domain of leptin receptor isoforms required for Janus

- kinase/signal transducer and activator of transcription activation by receptor heterodimers. *Mol Endocrinol*, 2002. 16(4): p. 859-72.
322. Bates S.H., et al., STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Nature*, 2003. 421(6925): p. 856-9.
323. Gavrilova O., et al., Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice. *J Clin Invest*, 2000. 105(3): p. 271-8.
324. Muraoka O., et al., Leptin-induced transactivation of NPY gene promoter mediated by JAK1, JAK2 and STAT3 in the neural cell lines. *Neurochem Int*, 2003. 42(7): p. 591-601.
325. Vaisse C., et al., Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice. *Nat Genet*, 1996. 14(1): p. 95-7.
326. Ghilardi N., et al., Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996. 93(13): p. 6231-5.
327. Banks W.A., et al., Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides*, 1996. 17(2): p. 305-11.
328. Banks W.A., C.R. DiPalma, and C.L. Farrell, Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. *Peptides*, 1999. 20(11): p. 1341-5.
329. Bjorbaek C., et al., Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem*, 1997. 272(51): p. 32686-95.

330. Golden P.L., T.J. Maccagnan, and W.M. Pardridge, Human blood-brain barrier leptin receptor. Binding and endocytosis in isolated human brain microvessels. *J Clin Invest*, 1997. 99(1): p. 14-8.
331. Uotani S., et al., Functional properties of leptin receptor isoforms: internalization and degradation of leptin and ligand-induced receptor downregulation. *Diabetes*, 1999. 48(2): p. 279-86.
332. Yu W.H., et al., Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. 94(3): p. 1023-8.
333. Caro J.F., et al., Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*, 1996. 348(9021): p. 159-61.
334. Flier J.S., Clinical review 94: What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(5): p. 1407-13.
335. Schwartz M.W., et al., Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med*, 1996. 2(5): p. 589-93.
336. Kowalski T.J., et al., Transgenic complementation of leptin-receptor deficiency. I. Rescue of the obesity/diabetes phenotype of LEPR-null mice expressing a LEPR-B transgene. *Diabetes*, 2001. 50(2): p. 425-35.
337. Sharma K., et al., Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1997. 51(6): p. 1980-5.
338. Frederich R.C., et al., Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med*, 1995. 1(12): p. 1311-4.

339. Maffei M., et al., Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*, 1995. 1(11): p. 1155-61.
340. Considine R.V., et al., Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*, 1996. 334(5): p. 292-5.
341. Heymsfield S.B., et al., Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA*, 1999. 282(16): p. 1568-75.
342. Bjorbaek C., et al., The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. *J Biol Chem*, 1999. 274(42): p. 30059-65.
343. Carpenter L.R., et al., Enhancing leptin response by preventing SH2-containing phosphatase 2 interaction with Ob receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. 95(11): p. 6061-6.
344. El-Haschimi K., et al., Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest*, 2000. 105(12): p. 1827-32.
345. Emilsson V., et al., Leptin treatment increases suppressors of cytokine signaling in central and peripheral tissues. *FEBS Lett*, 1999. 455(1-2): p. 170-4.
346. Unger R.H. and L. Orci, Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000. 24 Suppl 4: p. S28-32.
347. Ahima R.S., et al., Distinct physiologic and neuronal responses to decreased leptin and mild hyperleptinemia. *Endocrinology*, 1999. 140(11): p. 4923-31.

348. Chan J.L., et al., The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest*, 2003. 111(9): p. 1409-21.
349. Rosenbaum M., et al., Low dose leptin administration reverses effects of sustained weight-reduction on energy expenditure and circulating concentrations of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(5): p. 2391-4.
350. Garg A., Lipodystrophies. *Am J Med*, 2000. 108(2): p. 143-52.
351. Chen D., A. Misra, and A. Garg, Clinical review 153: Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(11): p. 4845-56.
352. Τερτίπη Α, Καλδρυμίδης Φ, Τουρνής, Δυσλιπιδαιμίες. Εκδοτική Ελλάδος, Αθήνα 2003.
353. Oral E.A., et al., Effect of leptin replacement on pituitary hormone regulation in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(7): p. 3110-7.
354. Oral E.A., et al., Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med*, 2002. 346(8): p. 570-8.
355. Petersen K.F., et al., Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest*, 2002. 109(10): p. 1345-50.
356. Chehab F.F., M.E. Lim, and R. Lu, Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet*, 1996. 12(3): p. 318-20.

357. Ewart-Toland A., et al., Effect of the genetic background on the reproduction of leptin-deficient obese mice. *Endocrinology*, 1999. 140(2): p. 732-8.
358. Farooqi I.S., et al., Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest*, 2002. 110(8): p. 1093-103.
359. Mounzih K., et al., Leptin is not necessary for gestation and parturition but regulates maternal nutrition via a leptin resistance state. *Endocrinology*, 1998. 139(12): p. 5259-62.
360. Barash I.A., et al., Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology*, 1996. 137(7): p. 3144-7.
361. Cheung C.C., et al., Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology*, 1997. 138(2): p. 855-8.
362. Gruaz N.M., et al., Chronic administration of leptin into the lateral ventricle induces sexual maturation in severely food-restricted female rats. *J Neuroendocrinol*, 1998. 10(8): p. 627-33.
363. Ahima R.S., et al., Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest*, 1997. 99(3): p. 391-5.
364. Chehab F.F., et al., Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science*, 1997. 275(5296): p. 88-90.
365. Hileman S.M., D.D. Pierroz, and J.S. Flier, Leptin, nutrition, and reproduction: timing is everything. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(2): p. 804-7.

366. Plant T.M. and A.R. Durrant, Circulating leptin does not appear to provide a signal for triggering the initiation of puberty in the male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinology*, 1997. 138(10): p. 4505-8.
367. Suter K.J., C.R. Pohl, and M.E. Wilson, Circulating concentrations of nocturnal leptin, growth hormone, and insulin-like growth factor-I increase before the onset of puberty in agonadal male monkeys: potential signals for the initiation of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(2): p. 808-14.
368. Watanobe H., Leptin directly acts within the hypothalamus to stimulate gonadotropin-releasing hormone secretion in vivo in rats. *J Physiol*, 2002. 545(Pt 1): p. 255-68.
369. Zachow R.J. and D.A. Magoffin, Direct intraovarian effects of leptin: impairment of the synergistic action of insulin-like growth factor-I on follicle-stimulating hormone-dependent estradiol-17 beta production by rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology*, 1997. 138(2): p. 847-50.
370. Laughlin G.A. and S.S. Yen, Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(1): p. 318-21.
371. Laughlin G.A., A.J. Morales, and S.S. Yen, Serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome: the role of insulin resistance/hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(6): p. 1692-6.

372. Heiman M.L., et al., Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. *Endocrinology*, 1997. 138(9): p. 3859-63.
373. Bornstein S.R., et al., Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland: leptin inhibits cortisol release directly. *Diabetes*, 1997. 46(7): p. 1235-8.
374. Pralong F.P., et al., Leptin inhibits directly glucocorticoid secretion by normal human and rat adrenal gland. *Endocrinology*, 1998. 139(10): p. 4264-8.
375. van Dijk G., et al., Central leptin stimulates corticosterone secretion at the onset of the dark phase. *Diabetes*, 1997. 46(11): p. 1911-4.
376. Costa A., et al., Stimulation of corticotrophin-releasing hormone release by the obese (*ob*) gene product, leptin, from hypothalamic explants. *Neuroreport*, 1997. 8(5): p. 1131-4.
377. Huang Q., R. Rivest, and D. Richard, Effects of leptin on corticotropin-releasing factor (CRF) synthesis and CRF neuron activation in the paraventricular hypothalamic nucleus of obese (*ob/ob*) mice. *Endocrinology*, 1998. 139(4): p. 1524-32.
378. Legradi G., et al., Arcuate nucleus ablation prevents fasting-induced suppression of ProTRH mRNA in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Neuroendocrinology*, 1998. 68(2): p. 89-97.
379. Tannenbaum G.S., W. Gurd, and M. Lapointe, Leptin is a potent stimulator of spontaneous pulsatile growth hormone (GH) secretion and the GH response to GH-releasing hormone. *Endocrinology*, 1998. 139(9): p. 3871-5.

380. Carro E., et al., Regulation of in vivo growth hormone secretion by leptin. *Endocrinology*, 1997. 138(5): p. 2203-6.
381. Carro E., et al., Role of growth hormone (GH)-releasing hormone and somatostatin on leptin-induced GH secretion. *Neuroendocrinology*, 1999. 69(1): p. 3-10.
382. Fain J.N. and S.W. Bahouth, Regulation of lipolysis and leptin biosynthesis in rodent adipose tissue by growth hormone. *Metabolism*, 2000. 49(2): p. 239-44.
383. Watanobe H. and S. Habu, Leptin regulates growth hormone-releasing factor, somatostatin, and alpha-melanocyte-stimulating hormone but not neuropeptide Y release in rat hypothalamus in vivo: relation with growth hormone secretion. *J Neurosci*, 2002. 22(14): p. 6265-71.
384. Ozata M., C. Dieguez, and F.F. Casanueva, The inhibition of growth hormone secretion presented in obesity is not mediated by the high leptin levels: a study in human leptin deficiency patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(1): p. 312-6.
385. Kristrom B., et al., Short-term changes in serum leptin levels provide a strong metabolic marker for the growth response to growth hormone treatment in children. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(8): p. 2735-41.
386. Kopelman P.G., Physiopathology of prolactin secretion in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000. 24 Suppl 2: p. S104-8.
387. Watanobe H., H.B. Schioth, and T. Suda, Stimulation of prolactin secretion by chronic, but not acute, administration of leptin in the rat. *Brain Res*, 2000. 887(2): p. 426-31.

388. Nagatani S., et al., Evidence for GnRH regulation by leptin: leptin administration prevents reduced pulsatile LH secretion during fasting. *Neuroendocrinology*, 1998. 67(6): p. 370-6.
389. Ducey P., et al., Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*, 2000. 100(2): p. 197-207.
390. Takeda S., et al., Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*, 2002. 111(3): p. 305-17.
391. Lodish B., Matsudaira, et al., *Molecular Cell Biology*. W.H. Freeman and Company, New York 2003.
392. Lin S.Y., Y.Y. Wang, and W.H. Sheu, Increased serum leptin concentrations correlate with soluble tumour necrosis factor receptor levels in patients with cirrhosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002. 57(6): p. 805-11.
393. Wang Y., et al., Leptin receptor action in hepatic cells. *J Biol Chem*, 1997. 272(26): p. 16216-23.
394. Nakamuta M., et al., Serum leptin levels in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Hepatology*, 2001. 48(38): p. 527-32.
395. Giannini E., et al., Leptin levels in nonalcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1999. 46(28): p. 2422-5.
396. Uygun A., et al., Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*, 2000. 95(12): p. 3584-9.
397. McCullough A.J., et al., Gender-dependent alterations in serum leptin in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*, 1998. 115(4): p. 947-53.
398. Henriksen J.H., et al., Increased circulating leptin in alcoholic cirrhosis: relation to release and disposal. *Hepatology*, 1999. 29(6): p. 1818-24.

399. Potter J.J., et al., Transdifferentiation of rat hepatic stellate cells results in leptin expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998. 244(1): p. 178-82.
400. Piche T., et al., The severity of liver fibrosis is associated with high leptin levels in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, 2004. 11(1): p. 91-6.
401. Hickman I.J., et al., In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis: implications for therapy. *J Hepatol*, 2003. 39(6): p. 1042-8.
402. Lang T, et al. Leptin facilitates proliferation of hepatic stellate cells through up-regulation of platelet-derived growth factor receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2004. 323: 1091-5.
403. Saxena NK, et al. Leptin as a novel profibrogenic cytokine in hepatic stellate cells: mitogenesis and inhibition of apoptosis mediated by extracellular regulated kinase (Erk) and Akt phosphorylation. *FASEB J* 2004. 18:1612-4.
404. Saxena NK, et al. Leptin induces increased alpha2(I) collagen gene expression in cultured rat hepatic stellate cells. *J Cell Biochem* 2003. 89:311-20.
405. Tang M, et al. Leptin enhances the effect of transforming growth factor beta in increasing type I collagen formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002. 297:906-11.
406. Saxena NK, et al. Leptin in hepatic fibrosis: evidence for increased collagen production in stellate cells and lean littermates of ob/ob mice. *Hepatology* 2002. 35:762-71.

407. Ikejima K, et al. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology* 2002. 122:1399-410.
408. Peelman F, et al. Leptin: linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune diseases. *Prog Lipid Res* 2004. 43:283-301.
409. Kaplan L.M., Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology*, 1998. 115(4): p. 997-1001.
410. Siddiqui A.R. and Z.A. Abbas, Leptin and liver disease: facts and presumptions. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2004. 14(2): p. 122-4.
411. Comlekci A., et al., Serum leptin levels in patients with liver cirrhosis and chronic viral hepatitis. *Scand J Gastroenterol*, 2003. 38(7): p. 779-86.
412. Testa R., et al., Serum leptin levels in patients with viral chronic hepatitis or liver cirrhosis. *J Hepatol*, 2000. 33(1): p. 33-7.
413. Ben-Ari Z., et al., Alterations in serum leptin in chronic liver disease. *Dig Dis Sci*, 2002. 47(1): p. 183-9.
414. Shimizu H., et al., An increase of circulating leptin in patients with liver cirrhosis. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1998. 22(12): p. 1234-8.
415. Roberts G.A., et al., Serum leptin and insulin in paediatric end-stage liver disease and following successful orthotopic liver transplantation. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998. 48(4): p. 401-6.
416. Greco A.V., et al., Daily energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 1998. 27(2): p. 346-50.

417. Trayhurn P., et al., Leptin: fundamental aspects. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999. 23 Suppl 1: p. 22-8.
418. Madersbacher S., et al., The impact of liver transplantation on endocrine status in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1996. 44(4): p. 461-6.
419. Tilg H., et al., Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology*, 1992. 103(1): p. 264-74.
420. Testa R., et al., Monoethylglycinexylidide formation measurement as a hepatic function test to assess severity of chronic liver disease. *Am J Gastroenterol*, 1997. 92(12): p. 2268-73.
421. Keim N.L., J.S. Stern, and P.J. Havel, Relation between circulating leptin concentrations and appetite during a prolonged, moderate energy deficit in women. *Am J Clin Nutr*, 1998. 68(4): p. 794-801.
422. Dubuc G.R., et al., Changes of serum leptin and endocrine and metabolic parameters after 7 days of energy restriction in men and women. *Metabolism*, 1998. 47(4): p. 429-34.
423. Widjaja A., et al., Hepatitis C and the leptin system: bound leptin levels are elevated in patients with hepatitis C and decrease during antiviral therapy. *Scand J Gastroenterol*, 2001. 36(4): p. 426-31.
424. Onodera K., A. Kato, and K. Suzuki, Serum leptin concentrations in liver cirrhosis: relationship to the severity of liver dysfunction and their characteristic diurnal profiles. *Hepatol Res*, 2001. 21(3): p. 205-212.
425. Ockenga J., et al., Elevated bound leptin correlates with energy expenditure in cirrhotics. *Gastroenterology*, 2000. 119(6): p. 1656-62.
426. Caro J.F., et al., Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes*, 1996. 45(11): p. 1455-62.

427. Friedman J.M., Leptin, leptin receptors and the control of body weight. Eur J Med Res, 1997. 2(1): p. 7-13.
428. Friedman J.M. and J.L. Halaas, Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature, 1998. 395(6704): p. 763-70.
429. Kennedy A., et al., The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82(4): p. 1293-300.
430. Weigle D.S., et al., Recombinant ob protein reduces feeding and body weight in the ob/ob mouse. J Clin Invest, 1995. 96(4): p. 2065-70.
431. Schwartz M.W., et al., Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. J Clin Invest, 1996. 98(5): p. 1101-6.
432. Mantzoros C.S., et al., Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor-alpha system in humans. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82(10): p. 3408-13.
433. Blum W.F., et al., Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82(9): p. 2904-10.
434. Mantzoros C.S. and S.J. Moschos, Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. Clin Endocrinol (Oxf), 1998. 49(5): p. 551-67.
435. Lonngvist F., et al., Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. Nat Med, 1995. 1(9): p. 950-3.

436. Sinha M.K., et al., Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest*, 1996. 97(5): p. 1344-7.
437. Sinha M.K. and J.F. Caro, Clinical aspects of leptin. *Vitam Horm*, 1998. 54: p. 1-30.
438. Cederholm T., P. Arner, and J. Palmblad, Low circulating leptin levels in protein-energy malnourished chronically ill elderly patients. *J Intern Med*, 1997. 242(5): p. 377-82.
439. Takabatake N., et al., Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 159(4 Pt 1): p. 1215-9.
440. Arumugam R., et al., Serum leptin and IGF-I levels in cystic fibrosis. *Endocr Res*, 1998. 24(2): p. 247-57.
441. Ballinger A., et al., Plasma leptin in chronic inflammatory bowel disease and HIV: implications for the pathogenesis of anorexia and weight loss. *Clin Sci (Lond)*, 1998. 94(5): p. 479-83.
442. Potter JJ, et al. Influence of leptin in the development of hepatic fibrosis produced in mice by *Schistosoma mansoni* infection and by chronic carbon tetrachloride administration. *J Hepatol*2003;38:281-8.
443. Leclercq IA, et al., Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *J Hepatol*2002;37:206-13.
444. Honda H, et al., Leptin is required for fibrogenic responses induced by thioacetamide in the murine liver. *Hepatology*2002;36:12-21.

445. Potter JJ, et al., Leptin deficiency reduces but does not eliminate the development of hepatic fibrosis in mice infected with *Schistosoma mansoni*. *Liver* 2002;22:173-7.
446. Sakaida I, et al., Leptin receptor-deficient Zucker (fa/fa) rat retards the development of pig serum-induced liver fibrosis with Kupffer cell dysfunction. *Life Sci* 2003;73:2491-501.
447. Piche T., et al., Fatigue is associated with high circulating leptin levels in chronic hepatitis C. *Gut*, 2002. 51(3): p. 434-9.
448. Giannini E., et al., Leptin has no role in determining severity of steatosis and fibrosis in patients in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 2000. 95(11): p. 3211-7.
449. Crespo J., et al. Plasma leptin and TNF-alpha levels in chronic hepatitis C patients and their relationship to hepatic fibrosis. *Dig Dis Sci*, 2002. 47(7): p.1604-10.
450. Romero-Gomez M., et al., Serum leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 2003. 98(5): p. 1135-41.
451. Ellidokuz E, et al., The role of serum leptin levels in chronic hepatitis C with steatosis. *Hepatogastroenterology* 2003. 50 Suppl 2:cclxix-cclxxii.
452. Aspinal RJ, et al., The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004. 20:917-29.
453. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002. 36(Suppl 1):S237-44. 454. Poynard T, et al., Impact of interferon alpha-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000. 2:1131-7.

455. de Franchis R, et al.,EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). J Hepatol 2003. 39(Suppl 1):S3-25.
456. Zachou K, et al., Anti-cardiolipin antibodies in patients with chronic viral hepatitis are independent of beta2-glycoprotein I cofactor or features of antiphospholipid syndrome. Eur J Clin Invest 2003. 33:161-8.
457. Seef LB, et al.,The National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of hepatitis C 2002. Clin Liver Dis 2003. 7:261-87.
458. Knodell RG, et al., Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981. 1:431-5.
459. Liaskos C, et al., Prevalence and clinical significance of anticardiolipin antibodies in patients with type 1 autoimmune hepatitis. J Autoimmun 2005. 24:251-60.
460. Orbach O, and G.C. Schussler, Increased serum cortisol binding in chronic active hepatitis. Am J Med, 1989. 86(1): p. 39-42.
461. Mihm S., A. Fayyazi, and G. Ramadori, Hepatic expression of inducible nitric oxide synthase transcripts in chronic hepatitis C virus infection: relation to hepatic viral load and liver injury. Hepatology, 1997. 26(2): p. 451-8.
462. Widjaja A., et al., Determination of serum leptin levels in Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 1998. 83(2): p. 600-3.

463. Kaser S, et al., Interferon-alpha suppresses leptin levels: studies in interferon-alpha treated patients with hepatitis C virus infection and murine adipocytes. *Eur Cytokine Netw* 2002. 13:225-9.
464. Marra F., Leptin and liver fibrosis: a matter of fat. *Gastroenterology*, 2002. 122(5): p. 1529-32.
465. Chitturi S., et al., Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity; *Hepatology*, 2002. 36(2): p. 403-9.
466. Unger R.H. and L. Orci, Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. *Faseb J*, 2001. 15(2): p. 312-21.
467. Adinolfi L.E., Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology*, 2001. 33(6): p. 1358-64.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η λεπτίνη, το προϊόν του ειδικού λιποκυτταρικού γονιδίου *ob*, είναι μία προσφάτως απομονωθείσα πρωτεΐνη 16-kDa που αποτελείται από 167 αμινοξέα. Η ορμόνη αυτή συντίθεται σε λιποκύτταρα και εκκρίνεται από αυτά, ενώ η συγκέντρωσή της έχει βρεθεί να σχετίζεται θετικά με τη λιπώδη μάζα. Ως εκ τούτου οι συγκεντρώσεις της στον ορό τείνουν να αυξάνονται στους παχύσαρκους. Η ανακάλυψη της λεπτίνης, βοήθησε στην κατανόηση της πολύπλοκης βιολογίας του λιπώδη ιστού. Αντίθετα με την επικρατούσα άποψη για αυτόν, ότι δηλαδή αποτελεί αποθήκη εφοδίων για τριγλυκερίδια, τώρα γνωρίζουμε ότι αυτός αποτελείται από εξειδικευμένα λιποκύτταρα, όπως τα αγγειακά και ανοσολογικά κύτταρα, τα οποία παίζουν το ρόλο τους στις πολύπλοκες λειτουργίες ομοιόστασης του λιπώδη ιστού.

Είναι γνωστό ότι η λεπτίνη ρυθμίζει το σωματικό βάρος με την μείωση της πρόσληψης τροφής και την αύξηση της ενεργειακής ομοιόστασης. Παρόλο που ελάχιστα είναι γνωστά σχετικά με την λεπτίνη και την ρύθμιση του μεταβολισμού της στους ανθρώπους, φαίνεται ότι η ίδια παίζει ένα ουσιαστικό

ρόλο στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας. Η δράση της μειώνει την πρόσληψη της τροφής και αυξάνει την ενεργειακή κατανάλωση, κυρίως μέσω συμπαθητικών νεύρων, που προέρχονται από τον υποθάλαμο. Τελικό αποτέλεσμα είναι η μείωση του σωματικού λίπους. Μεταφέρεται διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και δρα σε ένα κεντρικό τμήμα του υποθαλάμου, ο οποίος τελικά ρυθμίζει την πρωταρχική ενεργειακή ομοιόσταση. Κυκλοφορεί στο πλάσμα σε τέτοιες συγκεντρώσεις που είναι ανάλογες με την ποσότητα της λιπώδους μάζας του σώματος.

Σχετικά με τα νοσήματα του ήπατος, φαίνεται ότι η λεπτίνη διαδραματίζει ένα σημαντικό υπερ-ινωτικό ρόλο. Εντούτοις, οι υπάρχουσες πληροφορίες σχετικά με τα επίπεδα λεπτίνης στον ορό ασθενών με χρόνιες ιογενείς ηπατοπάθειες είναι, είτε πολύ μικρές σε αριθμό (χρόνια ηπατίτιδα Β), είτε καταλήγουν σε αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα (χρόνια ηπατίτιδα C). Επιπρόσθετα, στοιχεία για τις ενδεχόμενες διακυμάνσεις της λεπτίνης κατά τη διάρκεια θεραπείας με IFN-α, σε ασθενείς με χρόνιες ηπατίτιδες Β και C δεν υπάρχουν.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να προσδιοριστεί η συγκέντρωση της λεπτίνης του ορού σε διαδοχικούς ασθενείς, που πάσχουν από χρόνια ιογενή ηπατίτιδα (HBV και HCV) πριν, κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας με IFN-α και να εκτιμηθεί εάν υπάρχουν συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων της λεπτίνης και ανθρωπομετρικών, βιοχημικών, ιολογικών και ιστολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών αυτών. Ομάδες ελέγχου αποτελούσαν ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος και υγιείς αιμοδότες. Η μελέτη έχει διεξαχθεί σε ένα μεγάλο δείγμα ασθενών, καθώς παρόμοια εκτενής πληροφορία δεν υπάρχει στην διεθνή και την Ελληνική

ιατρική βιβλιογραφία. Ο προσδιορισμός των επιπέδων λεπτίνης στον ορό των ασθενών έγινε με εμπορικά διαθέσιμη sandwich ELISA (όριο ανίχνευσης 1,0 ng/ml).

Βρέθηκε ότι οι τιμές της λεπτίνης στους HBV και HCV ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας όσο και κατά τη διάρκεια αυτής, ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με εκείνες των υγιών μαρτύρων, καθώς και των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος. Επιπλέον, δείχθηκε ότι η χορήγηση IFN-α στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και C, είχε σαν αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των επιπέδων λεπτίνης στο τέλος της αγωγής και στο τέλος της παρακολούθησης (επίπεδα παρόμοια με εκείνα των υγιών ή των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος). Οι μεταβολές αυτές ήταν ανεξάρτητες από την ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία (ιολογική ή βιοχημική).

Και στις δύο κατηγορίες ασθενών (HBV και HCV), αλλά και στις δύο ομάδες ελέγχου τα επίπεδα λεπτίνης των γυναικών ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τους άνδρες (ανεξάρτητα από τη φάση της μελέτης).

Είναι ενδιαφέρον ότι παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές των επιπέδων λεπτίνης ορού μεταξύ ασθενών με λοίμωξη από διαφορετικούς γονότυπους του HCV. Πράγματι, βρέθηκαν υψηλότερες τιμές λεπτίνης στους HCV ασθενείς με γονότυπο 1b. Το συγκεκριμένο εύρημα θα μπορούσε να αιτιολογήσει, τουλάχιστον εν μέρει τον σοβαρό βαθμό ίνωσης και τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης, δεδομένα που προηγουμένως έχουν αναφερθεί στους συγκεκριμένους ασθενείς. Επιπλέον οι HCV ασθενείς με γονότυπο 3a είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές λεπτίνης, σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν μολυνθεί από μη-3a γονότυπο του HCV. Το γεγονός αυτό,

θα μπορούσε να εξηγήσει την αυξημένη επίπτωση ηπατικής στεάτωσης, που παρατηρείται στους ασθενείς με λοίμωξη από το γονότυπο 3α του HCV, καθώς η λεπτίνη πιστεύεται ότι έχει ένα σημαντικό προστατευτικό ρόλο, κατά της συσσώρευσης λιπιδίων σε περιοχές εκτός του λιπώδους ιστού (μυοκάρδιο, σκελετικοί μύες, πάγκρεας, ήπαρ).

Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή παρέχει για πρώτη φορά διεθνώς πειστικές αποδείξεις μιας σταθερής κινητικής «συμπεριφοράς» (kinetic profile) των επιπέδων λεπτίνης στον ορό ασθενών, που θεραπεύονται με IFN-α λόγω χρόνιας ηπατίτιδας Β και C. Αναλυτικά, τα επίπεδα λεπτίνης μειώνονται σημαντικά στο τέλος της αγωγής με IFN-α και παραμένουν σταθερά σε χαμηλά επίπεδα έως το τέλος της παρακολούθησης (6 μήνες μετά το τέλος της αγωγής). Καθώς η ιολογική κάθαρση δεν φαίνεται να συσχετίζεται στους ασθενείς αυτούς με τις μεταβολές της λεπτίνης, υποθέτουμε την IFN-α ως ένα δυνητικό, άμεσο αναστολέα της παραγωγής λεπτίνης. Επιπρόσθετες μελέτες απαιτούνται για να διερευνηθεί ο ακριβής μηχανισμός, που ρυθμίζει την μείωση των επιπέδων λεπτίνης μετά από θεραπεία με IFN-α στους ασθενείς με χρόνιες ιογενείς ηπατοπάθειες, καθώς και εάν οι μεταβολές αυτές έχουν κάποια κλινική ή παθοφυσιολογική σημασία, σχετικά με την πορεία και την έκβαση των ασθενών.

SUMMARY

AND CONCLUSIONS

Leptin, the product of a specific adipocyte (ob) gene, is a recently isolated 16-kDa protein which is consisted of 167 aminoacids. This hormone is expressed and secreted by adipocytes while the leptin levels appear to correlate with fat body mass, thus suggesting its role as a signal of fat storage. The leptin isolation assisted the understanding of the complex biology of the adipose tissue. Apart from the knowledge that adipose tissue is a store for triglycerides, it is now known that is consisted of specific adipocytes, like vascular and immune cells, which have a significant role to the complex functions on the adipose tissue homeostasis.

It is suggested that leptin regulates body weight by decreasing food intake and increasing energy expenditure. Although there is not enough information about leptin and its regulation in humans, it seems that it plays an essential role in the pathophysiology of obesity. Leptin reduces food intake and increases energy expenditure, principally via sympathetic nerves originating in the hypothalamus and as a result it decreases the percentage of body fat. Accordingly, leptin concentrations in plasma are correlated with body fat mass. Although leptin enters the brain via a saturable process, the exact

structures responsible for leptin transport are unknown. Based on experience with other polypeptide hormones, it has been suggested that leptin is transported by receptor-mediated transcytosis across the blood brain barrier.

In addition to the metabolic effects of leptin, accumulating evidence indicate that leptin is multifunctional cytokine with a particular profibrogenic role in the liver. However, the available data regarding leptin levels in patients with chronic viral hepatitis appears to be controversial. So far, there is no substantial evidence regarding leptin in patients with chronic hepatitis B (CHB). Regarding patients with chronic hepatitis C (CHC), the serum leptin levels appear to be higher compared to healthy, while other studies display similar or even lower leptin levels in CHC patients compared to controls. In addition, studies on the alterations of leptin levels during treatment of CHB and CHC patients with IFN- α are rather missing.

Accordingly, the aim of the present study was to determine the concentrations of serum leptin in serial samples of CHB and CHC patients before, during and after treatment with IFN- α and to evaluate whether there is(are) any association(s) between leptin levels and anthropometric, biochemical, virological and histological characteristics of these patients. As disease controls we investigated patients with autoimmune liver diseases, while healthy controls were recruited from our blood bank unit (blood donors).

Serum leptin levels were determined using a commercial sandwich enzyme-linked-immunosorbent assay (detection limit: 1,0 ng/ml).

We found that leptin levels in patients with CHB or CHC were significantly elevated either before or during IFN- α therapy compared to body mass index (BMI) matched disease and healthy controls.

In addition, we provide evidence that the treatment of CHB and CHC patients with IFN- α significantly reduces serum leptin concentrations at the end of treatment and at the end of follow-up to a non-significant level, when they compared to the respective leptin levels of healthy or disease controls. This reduction of leptin levels seems to be more rapid after IFN- α administration in the case of CHB patients as attested by the significant leptin reductions even at the end of treatment of these patients. Even though IFN- α may cause weight reduction in some patients, we did not determine significant changes of the BMI in our patient group during the antiviral therapy. Furthermore, our data suggest that serum leptin concentrations remain reduced during follow-up, when the various side effects of the therapy have been stopped. The alterations of leptin levels were not associated with the virologic or biochemical response of the patients.

In both categories (CHB and CHC patients) but also in healthy and disease controls the serum leptin levels were significantly higher in females compared to male subjects (irrespective of the time-point of the study). It was interesting that serum leptin levels significantly differed between CHC patients infected with various genotypes of HCV. Actually we found higher leptin levels in CHC patients infected with genotype 1b. The latter finding could explain at least in part, the more severe degree of fibrosis and the increased risk of cirrhosis, which have been previously observed in these patients. Furthermore, we report significantly lower serum leptin levels in CHC patients infected with genotype 3 α , even though no significant difference in BMI

was observed between these patients and patients with genotypes other than 3 α . Since leptin is thought to have a protective role against lipid accumulation in non adipose tissue such as, the myocardium, skeletal muscles, pancreas and liver, low leptin levels could be attributed to a specific effect of genotype 3 providing an intriguing explanation of the observed increased incidence of hepatic steatosis in CHC patients infected with the abovementioned genotype.

In conclusion, this study provides for the first time convinced evidence of a standard kinetic profile of serum leptin levels in CHB and CHC patients treated with IFN- α . Actually, leptin levels reduced significantly at the end of IFN- α treatment and remain sustained at low levels up to the end of follow-up. As the clearance of the viruses was not associated with the alterations of leptin levels, we suggest IFN- α as a potential direct inhibitor of leptin production. Taking into account the profibrogenic role of leptin in the liver one could hypothesize an additional antifibrotic effect of IFN- α via inhibition of leptin. Further studies are required to investigate the exact mechanism that regulates serum leptin reduction after IFN- α administration, as well as the effects of this reduction on the clinical outcome of the patients.