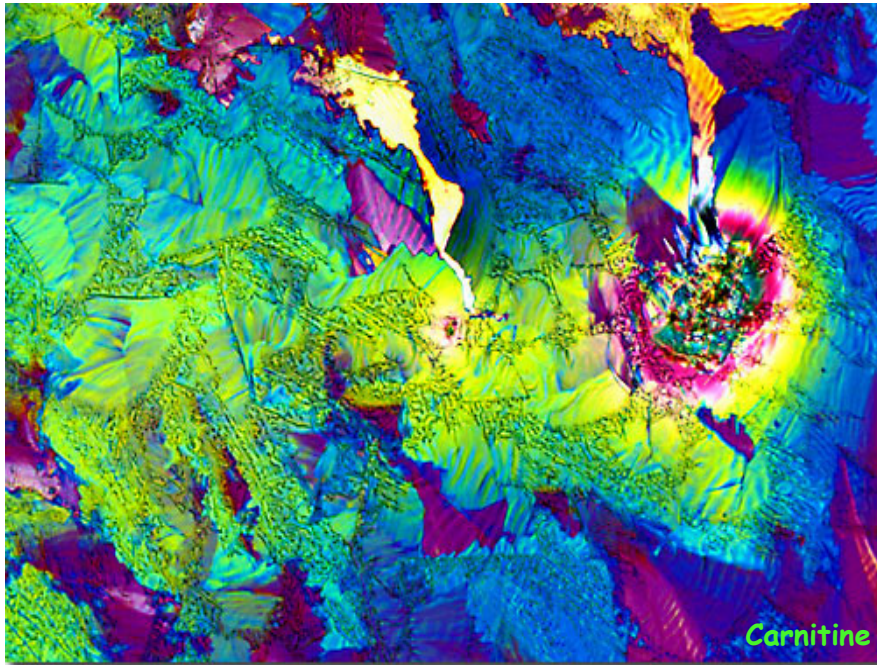




**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΠΑΙΔΙΟΥ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΜΑΡΙΑ ΠΑΠΑΧΑΤΖΗ- ΚΑΛΜΑΝΤΗ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ



**ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΚΑΡΝΙΤΙΝΗΣ & ΑΛΛΑΓΕΣ ΤΟΥ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΕ ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΑΙΔΙΩΝ**

**ΜΑΡΙΑ ΕΜΜ. ΡΟΓΑΛΙΔΟΥ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ**

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2011

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Της ιατρού Μαρίας Εμμ. Ρογαλίδου

Μελέτη του μεταβολισμού της καρνιτίνης και αλλαγές του ενδιάμεσου μεταβολισμού σε κακοήθη νοσήματα παιδιών

Επιβλέπουσα

Μαρία Παπαχατζή-Καλμαντή
Καθηγήτρια Παιδιατρικής

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Μαρία Παπαχατζή-Καλμαντή
Αθανάσιος Ευαγγελίου
Ευτυχία Στειακάκη

Καθηγήτρια
Αναπληρωτής Καθηγητής
Επίκουρη Καθηγήτρια

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

Μαρία Παπαχατζή-Καλμαντή
Αθανάσιος Ευαγγελίου
Ευτυχία Στειακάκη
Αντιγόνη Σιαμοπούλου-Μαυρίδου
Ηλίας Κουρούμαλης
Ελένη Παπαδάκη
Μαυρουδής Δημήτρης

Καθηγήτρια
Αναπληρωτής Καθηγητής
Επίκουρη Καθηγήτρια
Καθηγήτρια
Καθηγητής
Καθηγήτρια
Αναπληρωτής Καθηγητής

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία ορισμού θέματος Διδακτορικής διατριβής: 17/10/2002

Ημερομηνία ορισμού Επταμελούς Επιτροπής: 08/12/2009

Ημερομηνία κατάθεσης Διδακτορικής διατριβής:

Στους γονείς μου

*που πάντα με προέτρεπαν να κάνω βήματα προς τα εμπρός
ενώ εκείνοι βρίσκονταν πάντα ένα βήμα πίσω μου*

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην **Καθηγήτρια μου, την Κα Μαρία Καλμαντή** για την αδιάκοπη καθοδήγηση και επίβλεψη της σε όλη την διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας διατριβής. Χωρίς την υποστήριξη και τις πολύτιμες συμβουλές της δεν θα ήταν εφικτή η ολοκλήρωση της.

Πέρα όμως από την διδακτορική διατριβή, θα ήθελα να την ευχαριστήσω για την συνεχή διδακτική καθοδήγηση κατά την διάρκεια της κλινικής μου εκπαίδευσης στην ειδικότητα της Παιδιατρικής. Κατά τη διάρκεια της ειδίκευσης μου στην παιδιατρική αλλά και αργότερα κατά την διάρκεια εργασίας μου ως επιμελήτρια της Παιδιατρικής Κλινικής με περιέβαλλε με αγάπη, εμπιστοσύνη και διαρκή στήριξη. Για όλα αυτά και για πολλά άλλα την ευχαριστώ θερμά και της είμαι πραγματικά ευγνώμων.

Κατά τη διάρκεια αυτής της διατριβής συνάντησα αρκετές δυσκολίες. Θα ήθελα λοιπόν να ευχαριστήσω ιδιαίτερω τον **Αναπλ. Καθηγητή Κο Ευαγγελίου** ο οποίος στάθηκε δίπλα μου επιστημονικά όλο αυτό το διάστημα με υπομονή, συνεχή καθοδήγηση και διαρκή υποστήριξη. Η συμβολή του στην ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής ήταν ουσιαστική.

Ευχαριστώ ολόψυχα την **Επικ. Καθηγήτρια Κα Ευτυχία Στειακάκη** για την επιστημονική καθοδήγηση, τις πολύτιμες συμβουλές της και τη συνεχή επαγρύπνηση για όλα τα προβλήματα που προέκυπταν.

Ευχαριστώ τους **Dr. Duran, Dr. Calvani και Dr. Mancinelli** που αν και σε άλλη χώρα η συμβολή και η βοήθεια τους υπήρξαν ανεκτίμητες. Ευχαριστώ επίσης τον **Καθηγητή Κο Μαργιωρή** για τις πολύτιμες συμβουλές του και τον **Κο Παπακωνσταντίνου** για τη συνεργασία.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά τον **Αναπληρωτή Καθηγητή Κο Εμμ. Γαλανάκη** για τις συμβουλές, την επιστημονική καθοδήγηση και την ψυχολογική υποστήριξη σε όλες τις δυσκολίες και ιδιαίτερα σε στιγμές που όλα φάνταζαν ακατόρθωτα.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλο το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό της **Κλινικής Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας ΠαΓΝΗ** για την συνεργασία.

Τα μέλη της εφταμελούς επιτροπής, καθηγητές Γαστρεντερολογίας - Ηλία Κουρούμαλη, Αιματολογίας - Ελένη Παπαδάκη, Παθολογικής Ογκολογίας -Μαυρουδή Δημήτρη, ευχαριστώ θερμότατα.

Ιδιαίτερω θα ήθελα να ευχαριστήσω την **Καθηγήτρια Παιδιατρικής Κα Αντιγόνη Σιαμοπούλου - Μαυρίδου, Διευθύντρια της Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, όπου εργάζομαι ως επιμελήτρια, για την συμπαράσταση, την εμπιστοσύνη και τη συνεχή στήριξη.**

Είναι πολύ σημαντικό να έχεις δίπλα σου ανθρώπους που σε υποστηρίζουν ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα. Ευχαριστώ λοιπόν τους **γονείς μου, τον αδελφό μου, και όλους τους φίλους μου που μ' αγαπούν και πιστεύουν σε μένα.**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
Περίληψη	1
Summary	3
Συντομογραφίες	5

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Βασικός Μεταβολισμός	
1.1 Φυσιολογικός μεταβολισμός	6
1.2 Φυσιολογικός μεταβολισμός κατά τη νηστεία	9
1.3 Μεταβολισμός και κακοήθη νοσήματα	11
2. Ελεύθερα λιπαρά οξέα, β-οξειδωση	
2.1 Ελεύθερα λιπαρά οξέα	13
2.2 β-οξειδωση	16
3. Γλυκόλυση	18
4. Γλυκονεογένεση	20
5. Μεταβολισμός αμινοξέων	
5.1 Αμινοξέα	22
5.2 Αλανίνη	23
6. Οξεία Λευχαιμία παιδικής ηλικίας	
6.1 Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία	24
6.2 Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία	26
6.3 Θεραπευτική αντιμετώπιση της οξείας λευχαιμίας στα παιδιά	27

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελίδα

7. Καρνιτίνη: Βιοχημεία και Φυσιολογία	
7.1 Εισαγωγή	30
7.2 Βιοσύνθεση της Καρνιτίνης	32
7.3 Απορρόφηση, διακίνηση & αποθήκευση Καρνιτίνης	35
7.4 Φυσιολογία του συστήματος της Καρνιτίνης	36
7.5 Λειτουργία του συστήματος Καρνιτίνης	37
7.6 Ανεπάρκεια, έλλειψη Καρνιτίνης	40
7.7 Καρνιτίνη και κακοήθη νοσήματα	42
7.8 Καρνιτίνη και χημειοθεραπεία	43

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

• Ο μεταβολισμός της Καρνιτίνης και οι αλλαγές στον ενδιάμεσο μεταβολισμό των παιδιών με λευχαιμία	
➤ Σκοπός	46
➤ Υλικό-Μεθοδολογία	47
1. Μέτρηση σωματομετρικών δεικτών	48
2. Μέτρηση Καρνιτίνης & εστέρων της	49
3. Μέτρηση αλανίνης	54
4. Μέτρηση γαλακτικού οξέος	54
5. Μέτρηση ελεύθερων λιπαρών οξέων	55
6. Στατιστική ανάλυση	55
• Αποτελέσματα	56
• Συζήτηση	69
• Συμπεράσματα	74
• Βιβλιογραφία	75
• Δημοσιεύσεις	88

Περίληψη

Εισαγωγή: Ανεπάρκεια ή έλλειψη καρνιτίνης έχει βρεθεί σε μια σειρά παθολογικών και φυσιολογικών καταστάσεων. Μεμονωμένες μελέτες, σε ασθενείς με καρκίνο έδειξαν ότι υπάρχει δευτεροπαθής έλλειψη καρνιτίνης, η οποία μπορεί να είναι αποτέλεσμα των μεταβολικών αλλαγών που προέρχονται έμμεσα ή άμεσα από την χημειοθεραπεία ή και από την ίδια τη νεοπλασματική διεργασία.

Η ανεπάρκεια καρνιτίνης οδηγεί σε ελάττωση της καύσης των λιπών με πιθανό επακόλουθο ελαττωμένη β-οξειδωση, αύξηση της γλυκόλυσης, ευόδωση της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων που αναπτύσσονται αντλώντας ενέργεια από την γλυκόλυση.

Σκοπός: Η παρούσα διατριβή σχεδιάστηκε με σκοπό να μελετηθούν οι μεταβολές της καρνιτίνης και των κλασμάτων της σε παιδιά με οξεία λευχαιμία, η ανεπάρκεια που πιθανά προκύπτει σ' αυτούς τους ασθενείς, ο βαθμός και η διάρκεια αυτής της ανεπάρκειας όπως και οι συνέπειες της στην κλινική πορεία- έκβαση των ασθενών.

Ασθενείς- μέθοδοι: Η μελέτη διεξήχθη στην Παιδιατρική Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης. Τον πληθυσμό της μελέτης απετέλεσαν 40 παιδιά, 37 με Οξεία Λεμφοβλαστική (ΟΛΛ) και 3 με Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία (ΟΜΛ).

Οι παραπάνω ασθενείς μελετήθηκαν διαχρονικά σε 4 φάσεις της νόσου. Η φάση Α συμπίπτει με την διάγνωση της λευχαιμίας, η φάση Β περίπου 1 χρόνο μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας (πιο εντατική φάση θεραπείας με πολυπαραγοντική χημειοθεραπεία), η φάση C που συμπίπτει με το τέλος της χημειοθεραπείας και η φάση D ($2,4 \pm 1,668$) έτη μετά το τέλος της χημειοθεραπείας.

Σε κάθε μία από τις φάσεις αυτές μελετήθηκαν οι τιμές της καρνιτίνης και των κλασμάτων της στον ορό των ασθενών. Η σύγκριση των τιμών έγινε τόσο με τις φυσιολογικές τιμές για την ηλικία τους ανά φάση αλλά και με τιμές μαρτύρων από την ίδια γεωγραφική περιοχή.

Σε 25 από τους ασθενείς μελετήθηκαν επίσης οι τιμές της αλανίνης, του γαλακτικού οξέος και των ελεύθερων λιπαρών οξέων σε τρεις φάσεις της νόσου στη φάση Α (διάγνωση της λευχαιμίας) στη φάση C που συμπίπτει με το τέλος της χημειοθεραπείας και στη η φάση D ($3 \pm 0,9$) χρόνια μετά το τέλος της χημειοθεραπείας.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα SPSS 15.0 . Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το 0,05.

Αποτελέσματα:

Οι τιμές της ακυλιωμένης, ελεύθερης, και ολικής καρνιτίνης και του λόγου ακυλ/ελεύθερη των ασθενών αλλά και των μαρτύρων φαίνονται στον πίνακα 1.

Οι τιμές της ελεύθερης, ολικής καρνιτίνης και του λόγου ακυλ/ελεύθερη έγινε μεταξύ όλων των φάσεων. Στατιστικά σημαντική απόκλιση βρέθηκε στις τιμές τόσο της ελεύθερης όσο και της ολικής καρνιτίνης ανάμεσα στη φάση Α και φάση Β, $p=0,023$ και $p=0,023$ αντίστοιχα. Επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ των φάσεων Β και D $p=0,054$ και $p=0,035$ αντίστοιχα.

Μεταξύ των άλλων φάσεων δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Ο λόγος ακυλ/ ελεύθερη δεν μεταβλήθηκε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των φάσεων.

Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις βρέθηκαν μεταξύ της αλανίνης και του γαλακτικού στη φάση Α ($P = 0.000$), στη φάση C ($P = 0.009$) και στην φάση D ($P = 0.000$). Στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αλανίνης και γαλακτικού οξέος με τα ελεύθερα λιπαρά οξέα παρατηρήθηκε μόνο στη φάση D ($P = 0.001$ και $P = 0.000$) αντίστοιχα.

	N	Ηλικία έτη	Ελεύθερη Καρνιτίνη μmol/L	Ολική Καρνιτίνη μmol/L	Ratio acyl/free
Φάση A	40	6.3±3.912 (2,02 - 16,39)	45.6 ± 18.031 (18.8-100.6)	54.1 ± 22.961 (22.2-142)	0.188 ± 0.128 (0.073-0.674)
Φάση B	39	7.2 ± 3.832 (2.9 - 17.1)	36.2 ± 17.872 (2.6-115.8)	43.1 ± 18.942 (5-124.5)	0.229 ± 0.160 (0.052-0.894)
Φάση C	38	8.7 ± 3.467 (3.8 - 17.6)	40.2 ± 12.582 (24.3-76.6)	48.7± 13.711 (28.9-85.9)	0.208 ± 0.104 (0.094-0.615)
Φάση D	32	10.9 ± 3.412 (6.7- 18.9)	42.9± 8.077 (27.2-65)	51.6 ± 12.995 (33.7-107.7)	0.197 ± 0.981 (0.114-0.656)
Μάρτυρες	30	11.86 ± 4.057 (5-18 έτη)	37.9 ± 5.121 (28-46)	46 ± 6.533 (35-58)	0.215 ± 0.575 (0.108-0.330)

Πίνακας 1

Συμπεράσματα:

Στην παρούσα μελέτη ανεπάρκεια καρνιτίνης δεν παρατηρήθηκε, ωστόσο διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων καρνιτίνης μεταξύ των διαφόρων φάσεων της νόσου και συγκεκριμένα μεταξύ της φάσης A (διάγνωση) και B (τέλος εντατικής χημειοθεραπείας) τόσο για την ελεύθερη όσο και την ολική καρνιτίνη ($p=0.023$). Η μείωση αυτή είναι παροδική και αποκαθίσταται μετά το τέλος της χημειοθεραπείας τόσο για την ελεύθερη όσο και για την ολική καρνιτίνη ($p=0.054$) και ($p=0.035$) αντίστοιχα, ενώ δεν συσχετίζεται με την θρέψη, την ηλικία, το φύλο, την ομάδα κινδύνου της νόσου ή με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Επιπρόσθετα ασθενείς με υψηλότερο BMI z-score μετά τον πρώτο χρόνο χημειοθεραπείας τείνουν να έχουν καλύτερη πορεία νόσου και τελική έκβαση.

Μακροχρόνια παρακολούθηση αυτών των ασθενών πιθανά να οδηγήσει σε συσχέτιση της μείωσης των επιπέδων καρνιτίνης με απώτερες επιπλοκές της νόσου και της χημειοθεραπείας. Περαιτέρω μελέτες θα αποσαφηνίσουν το ρόλο της πτώσης των επιπέδων καρνιτίνης στην πρόγνωση και τελική έκβαση καθώς και το ενδεχόμενο πιθανής ωφέλειας των ασθενών αυτών από τη συμπληρωματική χορήγηση καρνιτίνης κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας.

Summary

Introduction: Insufficiency or deficiency of carnitine has been found in a number of physiological and pathological situations. Individual studies in cancer patients showed a secondary carnitine deficiency, which may be the result of metabolic changes arising directly or indirectly from chemotherapy or from the actual process of the tumor itself. A decrease in oxidation of fat is expected when deficiency of carnitine occurs. Consequently beta-oxidation is reduced and as result glycolysis increases, favoring the growth of tumor cells, which draw energy from glycolysis.

Aim: This thesis was designed to study the alterations of carnitine and its fractions in children with acute leukemia, the probability of insufficiency of carnitine which could arise in these patients, the degree and duration of this insufficiency as their impact in the clinic process and final outcomes of patients. Patients' characteristics such as age and sex, somatometric features, peripheral blood parameters, serum biochemistry and risk groups for the disease were also examined. Comparison with healthy controls from the same geographical area was also performed.

Patients and methods

The study population included forty children and adolescents (12 females and 28 males) diagnosed with acute leukemia in the Pediatric Hematology/Oncology Department of our Hospital. The patients received treatment according the BFM-ALL and AML protocols. Thirty seven patients were diagnosed with ALL (Acute Lymphoblastic Leukemia) and three patients with AML (Acute Myelogenous Leukemia).

Serum samples and somatometric parameters were examined in four different phases of the disease: Phase A: at the diagnosis, phase B: one year after initiation of chemotherapy, phase C: at the end of therapy and phase D: months to years following completion of therapy.

The SPSS 15.0 software package was used for the calculations. $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results

The mean values of acylcarnitines, free carnitine, total carnitine, and ratio acyl/free per phase for patients and control group appears in table 1.

Comparison between all phases was performed regarding the values of Carnitine free, total and ratio acyl /free. Statistically significant decline in values of carnitine free and total has been observed between phase A and phase B ($P=0.023$) and ($P=0.023$) respectively. Statistically significant changes also were observed between the phase B and D for both free ($P=0.054$) and total carnitine ($P= 0.035$). Between the other phases statistically significant changes were not observed. The ratio acyl/free was not statistically significant changed between the phases.

Statistically significant correlations were found between the alanine and lactate in phase A ($P = 0.000$), phase C ($P = 0.009$) and phase D ($P = 0.000$). A statistically significant correlation between the alanine and lactate with free fatty acids was observed only in phase D ($P = 0.001$ and $P = 0.000$) respectively.

	N	Age years	Free carnitine μmol/L	Total carnitine μmol/L	Ratio acyl/free
Phase A	40	6.3 _± 3.912 (2,02 - 16,39)	45.6 _± 18.031 (18.8-100.6)	54.1 _± 22.961 (22.2-142)	0.188 _± 0.128 (0.073-0.674)
Phase B	39	7.2 _± 3.832 (2.9 - 17.1)	36.2 _± 17.872 (2.6-115.8)	43.1 _± 18.942 (5-124.5)	0.229 _± 0.160 (0.052-0.894)
Phase C	38	8.7 _± 3.467 (3.8 - 17.6)	40.2 _± 12.582 (24.3-76.6)	48.7 _± 13.711 (28.9-85.9)	0.208 _± 0.104 (0.094-0.615)
Phase D	32	10.9 _± 3.412 (6.7- 18.9)	42.9 _± 8.077 (27.2-65)	51.6 _± 12.995 (33.7-107.7)	0.197 _± 0.981 (0.114-0.656)
Control group	30	11.86 _± 4.057 (range 5-18y)	37.9 _± 5.121 (range 28-46)	46 _± 6.533 (range 35-58)	0.215 _± 0.575 (0.108-0.330)

Table 1

Conclusions: In the present study insufficiency of carnitine was not observed although a statistically significant decrease in carnitine levels was found within different phases of the disease especially during induction and consolidation treatment (phase A-B) for both free & total carnitine (p=0.023). The decrease in carnitine levels free and total was transient and was reversed after the end of chemotherapy p= 0.054 and 0.035 respectively. The abatement found is not correlated with nutritional status, age, gender, risk group of the disease, or hemoglobin levels. Patients with higher BMI z-score after the first year of treatment tend to have a better disease course and prognosis. Long term follow up of these patients may allow a more precise correlation of the decrease in levels of carnitine found in our study with late effects of leukemia and chemotherapy. Further studies may elucidate the impact of this decrease in carnitine's levels in prognosis and final outcome of the disease as well as the potential benefit from supplementation of carnitine during chemotherapy.

Βασικές συντομογραφίες

Σύμβολο	Επεξήγηση
AC	ακυλ καρνιτίνη
FC	ελεύθερη καρνιτίνη
TC	ολική καρνιτίνη
ATP	adenosine triphosphate, τριφωσφορική αδενοσίνη
GTP	γουανο τριφωσφορική αδενοσίνη
CoA	συνένζυμο A
VLDL	very low density lipoproteins, πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες
ΟΛΛ	οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία
ΟΜΛ	οξεία μυελογενής λευχαιμία
ΚΝΣ	κεντρικό νευρικό σύστημα
CPT	carnitine palmitoyl transferase, παλμυτοΐλ τρανσφεράση καρνιτίνης
PPAR	υποδοχείς ενεργοποίησης ανάπτυξης περοξεισωμάτων
RAR	υποδοχείς ρετινοεικού
TRH	υποδοχείς θυροειδικής ορμόνης
SRH	υποδοχείς στεροειδών ορμονών
IL	ιντερλευκίνη
TNF	παράγοντας νέκρωσης όγκου
LC	L-καρνιτίνη
CAT I	ακύλ-τρανσφεράση καρνιτίνης I
CAT II	ακύλ-τρανσφεράση καρνιτίνης I
FFA	free fatty acids ελεύθερα λιπαρά οξέα (ΕΛΟ)
VLCFA	very low chain free fatty acids πολύ χαμηλής αλύσου ΕΛΟ
PDH	πυροσταφυλική αφυδρογονάση
LDL	low density lipoproteins, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες
HDL	high density lipoproteins, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες
FFA ή NEFA	free fatty acids, non esterificate free fatty acids ελεύθερα λιπαρά οξέα , μη εστεροποιημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα
AMP	μονοφωσφορική αδενοσίνη
ADP	διφωσφορική αδενοσίνη
NADH	reduced nicotinamide adenine dinucleotide
FADH2	reduced flavin adenine dinucleotide
BMI	Body mass index, δείκτης μάζας σώματος
NSS	μη στατιστικά σημαντικό
KB	ketone bodies, κετονοσώματα
N	αριθμός, πλήθος
TAGs	triacylglycerols, τριακύλ γλυκερόλες
DAGs	diacylglycerols, διακύλ γλυκερόλες
TG	τριγλυκερίδια
T2	μιτοχονδριακή θειολάση του ακετοακυλ- CoA

1. Βασικός μεταβολισμός

1.1 Φυσιολογικός μεταβολισμός

Οι περισσότερες χημικές αντιδράσεις των κυττάρων σχετίζονται με την παροχή ενέργειας των τροφών στα διάφορα φυσιολογικά κυτταρικά συστήματα. Βασικό ρόλο για τη διάθεση της ενέργειας των τροφών για όλες τις λειτουργίες του σώματος διαδραματίζει το ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη). Το ATP είναι μια ασταθής χημική ένωση που υπάρχει σε όλα τα κύτταρα, βρίσκεται σε κάθε σημείο του κυτταροπλάσματος και του πυρηνοπλάσματος. Όλοι οι φυσιολογικοί μηχανισμοί που απαιτούν ενέργεια για τη λειτουργία τους την παίρνουν από το ATP (ή κάποια παρόμοια ένωση υψηλής ενέργειας π.χ GTP). Η τροφή οξειδώνεται βαθμιαία μέσα στα κύτταρα και η ενέργεια που απελευθερώνεται χρησιμοποιείται για να σχηματιστεί πάλι ATP ώστε να καλύφθούν οι ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού.

Οι τρεις κύριες κατηγορίες θρεπτικών ουσιών που προσλαμβάνει ο οργανισμός είναι οι υδατάνθρακες, τα λίπη και οι πρωτεΐνες.

Οι υδατάνθρακες που προέρχονται από την τροφή διακρίνονται σε τρεις μορφές: πολυσακχαρίτες (πχ άμυλο), δισακχαρίτες (πχ λακτόζη) και μονοσακχαρίτες (πχ γλυκόζη). Τα τελικά προϊόντα της πέψης των υδατανθράκων είναι μονοσακχαρίτες κυρίως γλυκόζη αλλά και φρουκτόζη, γαλακτόζη. Οι τρεις αυτοί μονοσακχαρίτες απορροφούνται από το αίμα της πυλαίας φλέβας και αφού περάσουν από το ήπαρ, μεταφέρονται στην συστηματική κυκλοφορία. Με τον τρόπο αυτό η γλυκόζη φτάνει στο πάγκρεας και διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης.

Η μεταφορά της γλυκόζης επιταχύνεται με την έκκριση ινσουλίνης η οποία επηρεάζει το ρυθμό χρησιμοποίησης των υδατανθράκων από τα κύτταρα.

Ένα σημαντικό ποσοστό από τη γλυκόζη που απορροφάται από το έντερο κατανέμεται και σε άλλα όργανα όπως ο εγκέφαλος και οι όρχεις (των οποίων οι ανάγκες καλύπτονται αποκλειστικά από γλυκόζη) οι νεφροί, ο λιπώδης ιστός και οι μύες.

Μετά την είσοδο της γλυκόζης στα κύτταρα ακολουθεί φωσφορυλίωση της (με την βοήθεια των ενζύμων γλυκοκινάση ή εξωκινάση) και στη συνέχεια άμεση παραγωγή ενέργειας ή αποθήκευση της ως γλυκογόνου μέσω χημικών αντιδράσεων.

Όλα τα κύτταρα έχουν ικανότητα αποθήκευσης γλυκογόνου σε ορισμένες ποσότητες, ορισμένα όμως μπορούν να εναποθηκεύουν μεγαλύτερες ποσότητες όπως τα ηπατικά και τα μυϊκά κύτταρα. Η διαδικασία

σχηματισμού γλυκογόνου ονομάζεται γλυκογονογένεση ενώ γλυκογονόλυση είναι η διαδικασία διάσπασης του γλυκογόνου και επανασχηματισμός γλυκόζης.

Η γλυκογονόλυση δεν πραγματοποιείται με αναστροφή των ίδιων χημικών αντιδράσεων που λαμβάνουν χώρα για τη σύνθεση του γλυκογόνου. Σε συνθήκες ηρεμίας η φωσφορυλάση βρίσκεται σε αδρανή μορφή κι έτσι επάγεται η εναποθήκευση γλυκογόνου. Η ενεργοποίηση της επιτυγχάνεται μέσω της επίδρασης δύο ορμονών της αδρεναλίνης και της γλυκαγόνης. Η αδρεναλίνη απελευθερώνεται από τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων όταν διεγείρεται το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Στη συνέχεια η αδρεναλίνη διεγείρει τη γλυκογονόλυση εξασφαλίζοντας γλυκόζη για γρήγορο μεταβολισμό. Η δράση της εκδηλώνεται κυρίως στα ηπατικά και μυϊκά κύτταρα.

Η γλυκαγόνη είναι ορμόνη που εκκρίνεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος όταν ελαττώνεται η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα. Η δράση της εκδηλώνεται κυρίως στα ηπατικά κύτταρα.

Οι ορμόνες αυτές δρουν προκαλώντας αύξηση του σχηματισμού κυκλικού αδενोσινομονοφωσφορικού οξέος στα κύτταρα το οποίο πυροδοτεί μια σειρά χημικών αντιδράσεων που ενεργοποιούν τη φωσφορυλάση.

Η γλυκογονόλυση στο ήπαρ προκαλεί άμεση αύξηση της γλυκόζης στο αίμα λόγω του ότι τα κύτταρα του ήπατος περιέχουν φωσφατάση ένζυμο που αποσπά την φωσφορική ρίζα από την 6 φωσφορική γλυκόζη. Η γλυκογονόλυση που πραγματοποιείται στα υπόλοιπα κύτταρα και κυρίως τα μυϊκά απλά αυξάνει την τοπική ταχύτητα χρησιμοποίησης της γλυκόζης αλλά όχι την απελευθέρωση της στο αίμα.

Το ήπαρ διαδραματίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στην διαχείριση της γλυκόζης. Στο ηπατικό κύτταρο η γλυκόζη αλλά και οι άλλοι μονοσακχαρίτες φωσφορυλιώνονται. Μετά τη φωσφορυλίωση τους ακολουθούν τις έξής οδούς:

Γλυκόλυση είτε μέσω αναερόβιας διάσπασης γλυκόζης σε γαλακτικό οξύ και παραγωγή ATP, είτε μέσω αερόβιας διάσπασης της αρχικά σε πυροσταφυλικό οξύ, και μετατροπή του σε ακετυλοσυνένζυμο Α και κατόπιν μέσω του κύκλου του κιτρικού οξέος (Krebs) και τέλος οξειδωτική φωσφορυλίωση και παραγωγή ενέργειας για τις ανάγκες των κυττάρων.

Γλυκογονογένεση. Το γλυκογόνο είναι πολυσακχαρίτης με μεγάλο αριθμό μορίων γλυκόζης που αποτελεί την αποθήκη της γλυκόζης.

Λιποσύνθεση. Όταν το ηπατικό κύτταρο είναι κορεσμένο από γλυκογόνο και ενέργεια μετά την μετατροπή του πυροσταφυλικού οξέος σε ακετυλοσυνένζυμο-Α δεν ακολουθείται ο κύκλος του κιτρικού οξέος (Krebs), αλλά ευοδώνεται ο σχηματισμός λιπαρών οξέων με τη χρήση γλυκερόλης. Έτσι σχηματίζονται μόνο-, δι-, τριγλυκερίδια που με την βοήθεια των VLDL λιποπρωτεϊνών, μεταφέρονται στα λιποκύτταρα. Η λιπογένεση στο ήπαρ επιτελείται και από άλλα υποστρώματα εκτός γλυκόζης όπως το γαλακτικό, το πυροσταφυλικό οξύ και τα αμινοξέα.

Όταν υπάρχει επάρκεια γλυκόζης στον οργανισμό, το ήπαρ τη χρησιμοποιεί κατά προτεραιότητα και αναστέλλει τη νεογλυκογένεση. Έτσι το γαλακτικό και πυροσταφυλικό που παράγονται σε άλλους ιστούς και επανέρχονται στο ήπαρ μετατρέπονται σε τριακυλογλυκερόλες και ο κύκλος του Cori διακόπτεται.

Ως λιποειδή χαρακτηρίζονται διάφορες χημικές ενώσεις που αποτελούν συστατικά των τροφών και του οργανισμού. Τέτοιες είναι το ουδέτερο λίπος γνωστό και ως τριγλυκερίδια, τα φωσφολιποειδή και η χοληστερόλη. Στον οργανισμό τα τριγλυκερίδια χρησιμεύουν κυρίως για την παραγωγή ενέργειας για τις διάφορες μεταβολικές λειτουργίες που τις μοιράζονται σχεδόν εξίσου με τους υδατάνθρακες. Κάποια από αυτά χρησιμοποιούνται και για άλλες ενδοκυττάρειες λειτουργίες.

Τα λίπη, μετά την πρόσληψη τους μέσω της τροφής γαλακτοποιούνται στο έντερο με τη βοήθεια του ταυροχολικού και του γλυκοχολικού οξέος και μετατρέπονται σε μικρά σταγονίδια που εκτίθενται στη δράση των υδατοδιαλυτών λιπασών. Με τη δράση της παγκρεατικής λιπάσης υδρολύονται σε μονογλυκερίδια, ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη, απορροφούνται στη λέμφο με τη μορφή χυλομικρών και εισέρχονται στην κυκλοφορία μέσω του θωρακικού πόρου. Μέσα σε μια ώρα περίπου αυτά απομακρύνονται από το πλάσμα καθώς περνούν από τα τριχοειδή του λιπώδους ιστού και του ήπατος. Οι μεμβράνες των λιποκυττάρων περιέχουν μεγάλες ποσότητες λιποπρωτεϊνικής λιπάσης η οποία υδρολύει τα τριγλυκερίδια των χυλομικρών σε λιπαρά οξέα και γλυκερόλη τα προϊόντα αυτά αποθηκεύονται στο εσωτερικό του κυττάρου.

Η διάσπαση και οξειδωση των λιπαρών οξέων γίνεται μόνο στα μιτοχόνδρια. Η σχετική διαδικασία καταλύεται από ένζυμα και χρησιμοποιεί ως ουσία φορέα την καρνιτίνη. Στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων τα λιπαρά οξέα αποχωρίζονται από την καρνιτίνη και στη συνέχεια οξειδώνονται. Τα μόρια των λιπαρών οξέων διασπώνται μέσω β-οξειδωσης και απελευθερώνεται το ακετυλοσυνένζυμο-Α το οποίο στη συνέχεια εισέρχεται στον κύκλο του κιτρικού και οδηγεί στη παραγωγή ενέργειας ATP.

Όταν στο σώμα εισέλθουν υδατάνθρακες σε ποσότητα μεγαλύτερη από όση μπορεί να χρησιμοποιηθεί αμέσως ή να εναποθηκευτεί με τη μορφή γλυκογόνου, η περίσσεια τους μετατρέπεται γρήγορα σε τριγλυκερίδια και εναποτίθενται στο λιπώδη ιστό.

Η πρώτη φάση της σύνθεσης τριγλυκεριδίων από υδατάνθρακες είναι η μετατροπή τους σε ακετυλοσυνένζυμο-Α. Με τον ίδιο τρόπο προκύπτει και η μετατροπή αμινοξέων σε τριγλυκερίδια καθώς σημαντικός αριθμός αμινοξέων μπορούν να μετατραπούν σε ακετυλοσυνένζυμο-Α.

Τα τελικά προϊόντα της πέψης των πρωτεϊνών στο γαστρεντερικό σωλήνα είναι σχεδόν αποκλειστικά αμινοξέα ενώ πολυπεπτίδια ή πρωτεϊνικά μόρια σπάνια μόνο απορροφούνται στο αίμα. Τα αμινοξέα απορροφούνται πολύ γρήγορα σε λίγα μόνο λεπτά από τα κύτταρα. Μετά την είσοδο τους στο κύτταρο

ενώνονται και σχηματίζουν κυτταρικές πρωτεΐνες. Η ποσότητα πρωτεϊνών που μπορεί να συγκεντρωθεί μέσα σε κάθε τύπο κυττάρου έχει κάποιο ανώτατο όριο. Όταν το όριο αυτό ξεπεραστεί ενεργοποιούνται οι παλίνδρομοι μηχανισμοί και επιπλέον τα αμινοξέα των υγρών του οργανισμού διασπώνται και χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ενέργειας ή αποταμιεύονται με τη μορφή λίπους. Η διάσπαση αυτή λαμβάνει χώρα στο ήπαρ και είναι γνωστή ως απαμίνωση, απομάκρυνση δηλαδή των αμινομάδων από τα αμινοξέα. Η αμμωνία που προκύπτει από την απαμίνωση αποβάλλεται από το ήπαρ ως ουρία.

Μετά την απαμίνωση των αμινοξέων τα κετοξέα που παράγονται μπορούν να οξειδωθούν και να απελευθερώσουν ενέργεια είτε με μεταβολή σε κάποια χημική ένωση κατάλληλη να εισέλθει στον κύκλο του κιτρικού οξέος είτε μέσω της διάσπασης της στον κύκλο του κιτρικού με τον ίδιο τρόπο διάσπασης του ακετυλοσυνένζυμου-Α.

Η ποσότητα ATP που σχηματίζεται από την οξείδωση 1 γραμ. πρωτεΐνης είναι μικρότερη απ' αυτήν της οξείδωσης 1 γραμ. γλυκόζης.

Ορισμένα αμινοξέα μετά την απαμίνωσή τους είναι παρόμοια με τα προϊόντα διάσπασης του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων. Για παράδειγμα η απαμινωμένη αλανίνη είναι το πυροσταφυλικό οξύ. Είναι προφανές ότι τα αμινοξέα μπορούν να μετατραπούν σε γλυκόζη ή γλυκογόνο μέσω γλυκονεογένεσης ή σε κετοξέα ή λιπαρά οξέα μέσω κετογένεσης.

1.2 Μεταβολισμός κατά τη νηστεία

Κατά τη νηστεία, όταν ο οργανισμός δεν τροφοδοτείται με ενεργειακή πρώτη ύλη και το γλυκογόνο του ήπατος έχει εξαντληθεί, ενεργοποιούνται οι μηχανισμοί παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ χρησιμοποιώντας ως υπόστρωμα το γαλακτικό οξύ, τη γλυκερόλη και την αλανίνη ωστόσο ένα μεγάλο ποσό γλυκόζης προέρχεται και από τις πρωτεΐνες των σκελετικών μυών.

Σε φάση νηστείας πέντε βασικές διεργασίες λαμβάνουν χώρα:

A. μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα λόγω της μη πρόσληψης της μέσω της τροφής, αλλά και λόγω της χρησιμοποίησης της από τους ιστούς που δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν άλλη πηγή ενέργειας π.χ. εγκέφαλος

B. μείωση των επιπέδων ινσουλίνης στο πλάσμα λόγω των μειωμένων επιπέδων γλυκόζης στον ορό

Γ. έκκριση γλυκαγόνης από τα α κύτταρα του παγκρέατος, λόγω των χαμηλών επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης

Δ. έκκριση επινεφρίνης από τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων

E. μείωση της έκκρισης τριϊωδοθυρονίνης που οδηγεί σε μείωση των ενεργειακών αναγκών κατά 25%

Κατά τη διάρκεια της νηστείας ενεργοποιούνται μηχανισμοί ώστε να εξασφαλιστεί η επάνοδος της γλυκόζης στην κυκλοφορία, η διατήρηση των επιπέδων της σε σταθερές τιμές και η επαρκής ενεργειακή κάλυψη των ιστών.

Για να επιτευχθεί ο σκοπός αυτός στα μυϊκά κύτταρα ενεργοποιούνται οι εξής βιοχημικές διαδικασίες.

- **Λιπόλυση:** Τα χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα ενεργοποιούν τη λιπόλυση και απελευθερώνουν στην κυκλοφορία ελεύθερα λιπαρά οξέα τα οποία χρησιμοποιούνται ως καύσιμα από πολλούς ιστούς (πχ καρδιά, μύες) αναστέλλουν τη γλυκόλυση και την οξειδωση του πυροσταφυλικού οξέος. Έτσι το λιποκύτταρο στη φάση της νηστείας αντιδρά με λιπόλυση και μεταφορά γλυκερόλης και ελεύθερων λιπαρών οξέων προς το ηπατοκύτταρο, εκεί η γλυκερόλη συμμετέχει στη νεογλυκογένεση. Ένα μέρος των ελεύθερων λιπαρών οξέων μετατρέπονται σε ακετύλ-CoA και οξειδώνονται. Η οξειδωση των λιπών στο ήπαρ οδηγεί στην παραγωγή ενέργειας για τη νεογλυκογένεση και κετονικών σωμάτων που απελευθερώνονται στη συστηματική κυκλοφορία, χρησιμοποιούνται ως ενεργειακή πηγή. Τα κετονοσώματα καταστέλλουν την πρωτεϊνόλυση και μειώνουν την απελευθέρωση αλανίνης.

Το υπόλοιπο μέρος των ελεύθερων λιπαρών οξέων, μετατρέπεται σε τριγλυκερίδια και είτε αποθηκεύεται στο ήπαρ είτε μεταφέρεται στην κυκλοφορία.

- **Αναερόβιος γλυκόλυση και παραγωγή γαλακτικού οξέος** το οποίο εν συνεχεία μεταφέρεται στο ηπατοκύτταρο και χρησιμοποιείται στη νεογλυκογένεση μέσω οξειδωσης σε πυροσταφυλικό οξύ (κύκλος Cori)
- **Πρωτεϊνόλυση.** Η υδρόλυση των πρωτεϊνών απελευθερώνει κυρίως αλανίνη και γλουταμίνη, αλλά και άλλα αμινοξέα τα οποία μεταβολίζονται σε πυροσταφυλικό και α-κετογλουταρικό οξύ και ακολούθως σε αλανίνη και γλουταμίνη. Ένα μέρος της γλουταμίνης από τους μύες μεταφέρεται στο έντερο όπου χρησιμοποιείται για τις τοπικές ενεργειακές ανάγκες, μεταβολιζόμενη σε αλανίνη και NH_4^+ . Η αλανίνη που προκύπτει εισέρχεται στο ηπατοκύτταρο και συμμετέχει στη νεογλυκογένεση.

Τέλος στο ηπατοκύτταρο αρχίζει η γλυκογονόλυση και η γλυκονεογένεση

1.3 Μεταβολισμός και κακοήθη νοσήματα

Στα κακοήθη νοσήματα συμβαίνουν πολλές αλλαγές στον μεταβολισμό άλλες προερχόμενες από την ίδια τη νεοπλασματική διεργασία και άλλες σχετιζόμενες με τη χορηγούμενη θεραπεία. Συμπτώματα όπως η ανορεξία αλλά και η ναυτία, οι έμετοι, η μειωμένη λήψη τροφής επιφέρουν τις μεταβολές ως επί νηστείας που έχουν περιγραφεί πιο πάνω.

Στα νεοπλασματικά νοσήματα εμφανίζονται διαταραχές στον μεταβολισμό χαρακτηριζόμενες από αύξηση της γλυκόλυσης (1, 2, 3) συνοδευόμενες από αυξημένο ρυθμό μεταφοράς γλυκόζης (4, 5), αύξηση της γλυκονεογένεσης (6), μείωση της πυρουβικής οξειδωσης και αύξηση της παραγωγής γαλακτικού οξέος (7). Τα περισσότερα καρκινικά κύτταρα ως αποτέλεσμα της κυτταρικής υποξίας παράγουν ενέργεια αυξάνοντας το ρυθμό αερόβιας γλυκόλυσης (Warburg effect) με παραγωγή γαλακτικού οξέος στο κυτταρόπλασμα και όχι μειώνοντας το ρυθμό γλυκόλυσης με συνοδό οξειδωση του πυροσταφυλικού στα μιτοχόνδρια όπως τα περισσότερα φυσιολογικά κύτταρα. Η παρουσία οξυγόνου μειώνει την αναερόβια γλυκόλυση και την παραγωγή γαλακτικού οξέος στα περισσότερα φυσιολογικά κύτταρα (Pasteur effect) ωστόσο στα νεοπλασματικά υπάρχει παραγωγή γαλακτικού οξέος παρουσία οξυγόνου (8).

Υπάρχει επίσης μειωμένη οξειδωση των λιπαρών οξέων (9, 10), αυξημένος κύκλος διακίνησης γλυκερόλης και λιπαρών οξέων (11), μείωση της δραστηριότητας στο μονοπάτι γλυκερολ-3φωσφατασης και μαλατ-ασπαρτάσης (12, 13) με αποτέλεσμα την μείωση της μεταφοράς των ιόντων υδρογόνου από το κυτταρόπλασμα στα μιτοχόνδρια. Επιπλέον, μειώνεται η οξειδωση του πυρουβικού ενώ ευοδώνεται η οξειδωση γλουταμίνης (12) παρατηρείται αυξημένη γλουταμυλ-λυτική ενζυμική δραστηριότητα με συνοδό απώλεια γλουταμίνης και αρνητικό ισοζύγιο αζώτου (14, 15, 16).

Αλλαγές μπορεί να συμβούν και στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών (17, 18) και αμινοξέων (16) όπου φαίνεται να υπάρχει αύξηση του βασικού μεταβολισμού (19) και της πρωτεϊνοσύνθεσης (17, 20) καθώς και αυξημένη ενζυμική δραστηριότητα φωσφορικής πεντόζης που φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην αναπτυξη των νεοπλασματικών κυττάρων τροφοδοτώντας τα με ενέργεια για την ενδοκυττάρια αναβολική διαδικασία (21).

Διαταραχές στο μεταβολισμό των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΟΛΛ, διαταραχές που τείνουν να εξαφανίζονται μετά την ύφεση της νόσου, επανεμφανίζονται σε περίπτωση υποτροπής και φαίνεται να συσχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου (22). Τα καρκινικά κύτταρα μεταβολίζουν διαφορετικά τα λιπίδια σε σχέση με τα φυσιολογικά ώριμα κύτταρα ωστόσο ο

παθοφυσιολογικός μηχανισμός εμφάνισης των διαταραχών στο μεταβολισμό των λιπιδίων στην ΟΛΛ δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί.

Πέρα όμως από τις αλλαγές στον μεταβολισμό που επιφέρει η νεοπλασματική διεργασία, η χημειοθεραπεία έχει κι αυτή τις επιπτώσεις της στον κυτταρικό μεταβολισμό μέσα από σειρά επιδράσεων των χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Τα κυριότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας στα παιδιά φαίνονται στον πίνακα 1.1.

Πίνακας 1.1

Κορτικοειδή
Ασπαραγινάση
Βινκριστίνη
Ανθρακυκλίνες
Μεθοτρεξάτη
6-μερκαπτοπουρίνη
Κυτοσίνη αραβινοσίδη
Κυκλοφωσφαμίδη

Είναι γνωστό ότι τα κορτικοειδή αυξάνουν την γλυκονεογένεση ιδιαίτερα στο ήπαρ, με αποτέλεσμα την σύνθεση γλυκόζης από υποστρώματα διαφορετικά από τις εξόζες όπως αμινοξέα και την σύνθεση γλυκερόλης από τη διάσπαση των τριγλυκερίδιων. Σαν αποτέλεσμα ακολουθεί η κινητοποίηση των αμινοξέων από τους εξωηπατικούς ιστούς προκειμένου να χρησιμοποιηθούν στην γλυκονεογένεση, τα αμινοξέα πλάσματος αυξάνονται, αυξάνεται η παραγωγή ουρίας με συνοδό αρνητική ρύθμιση αζώτου.

Τα κορτικοειδή αναστέλλουν την πρόσληψη γλυκόζης στους μύες και τον λιπώδη ιστό, προκειμένου να εξασφαλιστεί γλυκόζη. Ταυτόχρονα διεγείρεται η διάσπαση των λιπών στον λιπώδη ιστό. Τα λιπαρά οξέα που απελευθερώνονται μέσω της λιπόλυσης χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ενέργειας σε ιστούς όπως οι μύες και η γλυκερόλη προσφέρεται ως ένα ακόμα υπόστρωμα για την γλυκονεογένεση. Επιπλέον τα κορτικοειδή επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιπιδίων αυξάνοντας την σύνθεση χοληστερόλης στο ήπαρ και προκαλούν μείωση οστικής πυκνότητας και αύξηση πρωτεϊνολύσης λόγω της διάσπασης των μυών.

Από τα υπόλοιπα φάρμακα η ασπαραγινάση έχει συνδεθεί με διαταραχές στον μεταβολισμό των λιπιδίων όπως υποχοληστερολαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία σε παιδιά με ΟΛΛ (23). Η μεθοτρεξάτη και η 6-μερκαπτοπουρίνη φαίνεται ότι έχουν επιδράσεις στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών και την

ενεργειακή παραγωγή (19). Τα υπόλοιπα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της ΟΛΛ επηρεάζουν έμμεσα ή άμεσα τον μεταβολισμό μέσω των ανεπιθύμητων ενεργειών που συνοδεύονται όπως ναυτία, εμετοί, ανορεξία, διάρροια, εκτεταμένες βλεννογονίτιδες που επηρεάζουν την φυσιολογική απορρόφηση θρεπτικών συστατικών και κατ' επέκταση τις μεταβολικές αντιδράσεις.

2. Ελευθερα λιπαρά οξέα, β- οξειδωση

2.1 Ελεύθερα λιπαρά οξέα

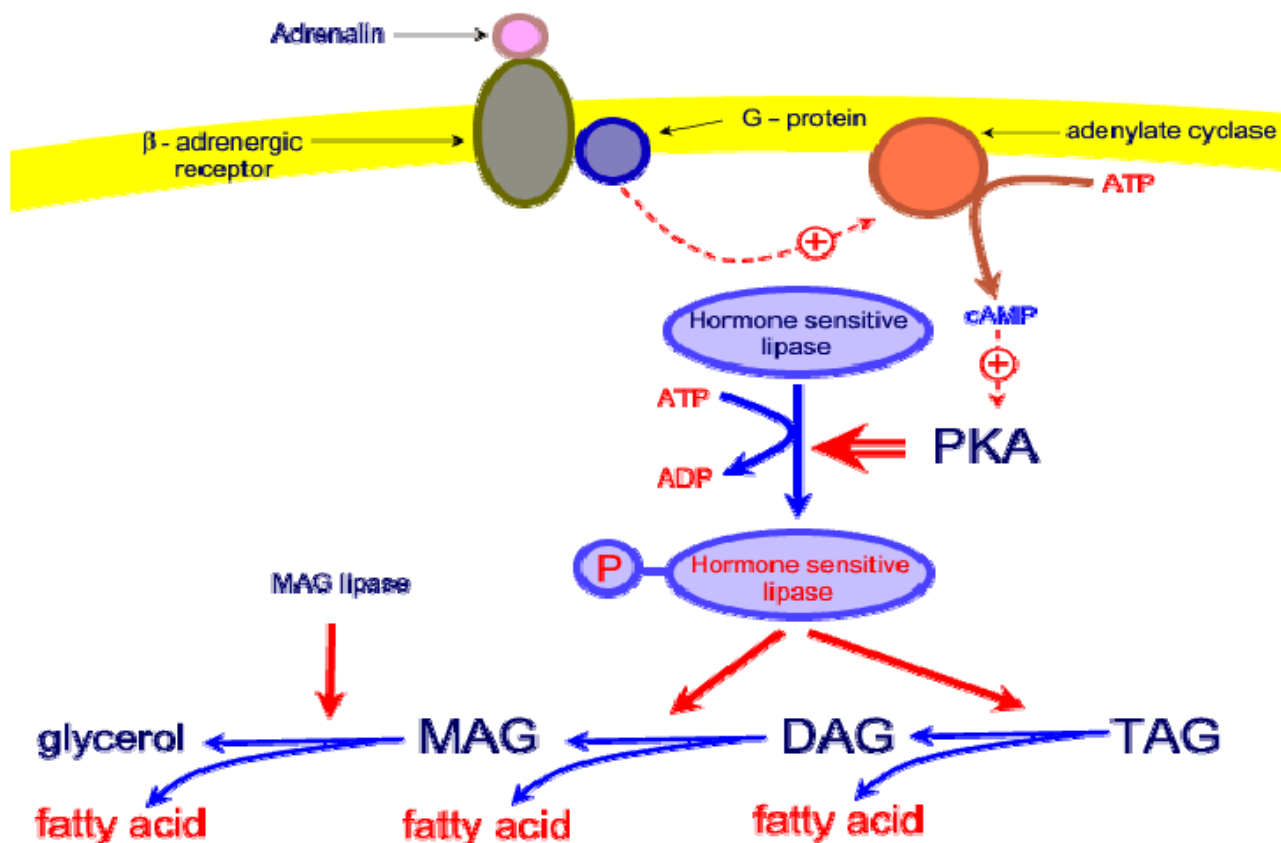
Όταν το λίπος που είναι αποταμιευμένο στα λιποκύτταρα πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε άλλα σημεία του οργανισμού συνήθως για την παροχή ενέργειας, θα πρέπει πρώτα να μεταφερθεί στους άλλους ιστούς. Η μεταφορά αυτή γίνεται σχεδόν αποκλειστικά με τη μορφή ελεύθερων λιπαρών οξέων. Η ελεύθερη μορφή προκύπτει με νέα υδρόλυση των τριγλυκεριδίων, πάλι σε λιπαρά οξέα και γλυκερόλη. Ερέθισμα για την υδρόλυση αυτή αποτελεί εν μέρει η ενδοκυττάρια ελάττωση της γλυκερίνης όταν η υπάρχουσα ποσότητα γλυκόζης δεν είναι αρκετή για το σχηματισμό νέας γλυκερόλης. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι με διάφορους τρόπους ενεργοποιείται μια κυτταρική λιπάση, η λεγόμενη ορμονοευαίσθητη τριγλυκεριδική λιπάση, που προάγει τη γρήγορη υδρόλυση των τριγλυκεριδίων.

Τα τριγλυκερίδια, βγαίνοντας από τα λιποκύτταρα στο πλάσμα, ιονίζονται ισχυρά και συνδέονται αμέσως χαλαρά με τη λευκωματίνη. Το λιπαρό οξύ που έχει ενωθεί με τη λευκωματίνη ονομάζεται ελεύθερο ή μη εστεροποιημένο λιπαρό οξύ (FFA ή NEFA) για να διακρίνεται από άλλα λιπαρά οξέα που υπάρχουν στο πλάσμα με τη μορφή εστέρων της γλυκερόλης, της χοληστερόλης ή άλλων ουσιών. Σε συνθήκες ηρεμίας, η συγκέντρωση των λιπαρών οξέων στο πλάσμα είναι περίπου 15mg/100ml πλάσματος, που αντιστοιχεί μόνο σε 0,45 γραμμάρια λιπαρών οξέων συνολικά σε ολόκληρο το κυκλοφορικό σύστημα.

Ωστόσο ακόμα και αυτή η μικρή ποσότητα αντιπροσωπεύει το σύνολο σχεδόν της διακίνησης των λιπιδίων από το ένα σημείο του οργανισμού στο άλλο, για τους εξής λόγους:

1. Παρά τη μικρή ποσότητα λιπαρών οξέων του αίματος η «ανακύκλωσή» τους γίνεται με τόσο ταχύ ρυθμό, ώστε κάθε δυο ως τρία λεπτά τα μισά λιπαρά οξέα του πλάσματος να αναπληρώνονται από καινούρια. Με αυτή την ταχύτητα μπορεί να υπολογιστεί ότι περισσότερο από το μισό όλης της ενέργειας που χρειάζεται ο οργανισμός είναι δυνατόν να εξασφαλιστεί από τη μεταφορά ελεύθερων λιπαρών οξέων, ακόμα και χωρίς αύξηση της συγκέντρωσης τους.
2. Όλες οι καταστάσεις που αυξάνουν το ρυθμό χρησιμοποίησης του λίπους για παραγωγή κυτταρικής ενέργειας αυξάνουν και τη συγκέντρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα, μερικές φορές κατά 5-8 φορές. Αυτό διαπιστώνεται ειδικά κατά την αστία και το σακχαρώδη διαβήτη όπου το άτομο δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει ως πηγή ενέργειας υδατάνθρακες.

Τα FFA μετά την είσοδο τους στο κύτταρο, ενεργοποιούνται δηλαδή μετατρέπονται μέσω της ακύλ-CoA συνθετάσης σε ακύλ-CoA εστέρες. Στη συνέχεια υφίστανται εστεροποίηση και σχηματίζουν DAGs, ή TAGs είτε εισέρχονται στο μιτοχόνδριο προκειμένου να υποστούν β-οξειδωση. Η υδρόλυση των τριγλυκεριδίων σχηματικά απεικονίζεται στο σχήμα 2.1



Σχήμα 2.1: υδρόλυση τριγλυκεριδίων

www.med.unibs.it/~marchesi/fatox.html

adrenalin=αδρεναλίνη, β- adrenergic receptors=β-αδρενεργικοί υποδοχείς, adenylyl cyclase= αδενυλική κυκλάση, G protein=πρωτεΐνη G, fatty acids= λιπαρά οξέα, glycerol= γλυκερόλη, MAG=μονοακυλογλυκερόλες, DAG=διακυλογλυκερόλες, TAG=τριγλυκερίδια, PKA=πρωτεϊνική κινάση A, hormone sensitive lipase=ορμονοευαίσθητη λιπάση, MAG lipase= μονοακυλο-γλυκερολ-λιπάση, ATP=τριφωσφορική αδενοσίνη, cAMP=κυκλικός 3',5' εστέρας της μονοφωσφορικής αδενοσίνης, ADP=διφωσφορική αδενοσίνη

Η επινεφρίνη δεσμεύει τους β αδρενεργικούς υποδοχείς και οδηγεί στην ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης, η οποία ενεργοποιεί την μετατροπή του ATP σε cAMP, η συνακόλουθη αύξηση του cAMP ενεργοποιεί την PKA η οποία στη συνέχεια φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί την ορμόνο-ευαίσθητη λιπάση. Η ορμόνο-ευαίσθητη λιπάση υδρόλυει τα λιπαρά οξέα από τα τριγλυκερίδια και διακυλογλυκερόλες. Το τελικό λιπαρό οξύ απελευθερώνεται από τις μονοακυλογλυκερόλες μέσω της δράσης του μονοακυλογλυκερόλ- λιπάσης, ενός ενζύμου που δραστηριοποιείται απουσίας της ορμονικής διέγερσης

2.2 β-οξειδωση

Η διάσπαση και οξειδωση των λιπαρών οξέων γίνεται μόνο στα μιτοχόνδρια. Έτσι η πρώτη φάση της χρησιμοποίησης των λιπαρών οξέων είναι η μεταφορά τους στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων. Η σχετική αντίδραση καταλύεται από ένζυμα και χρησιμοποιεί ως ουσία-φορέα την καρνιτίνη. Στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων αποχωρίζονται από την καρνιτίνη και στη συνέχεια οξειδώνονται.

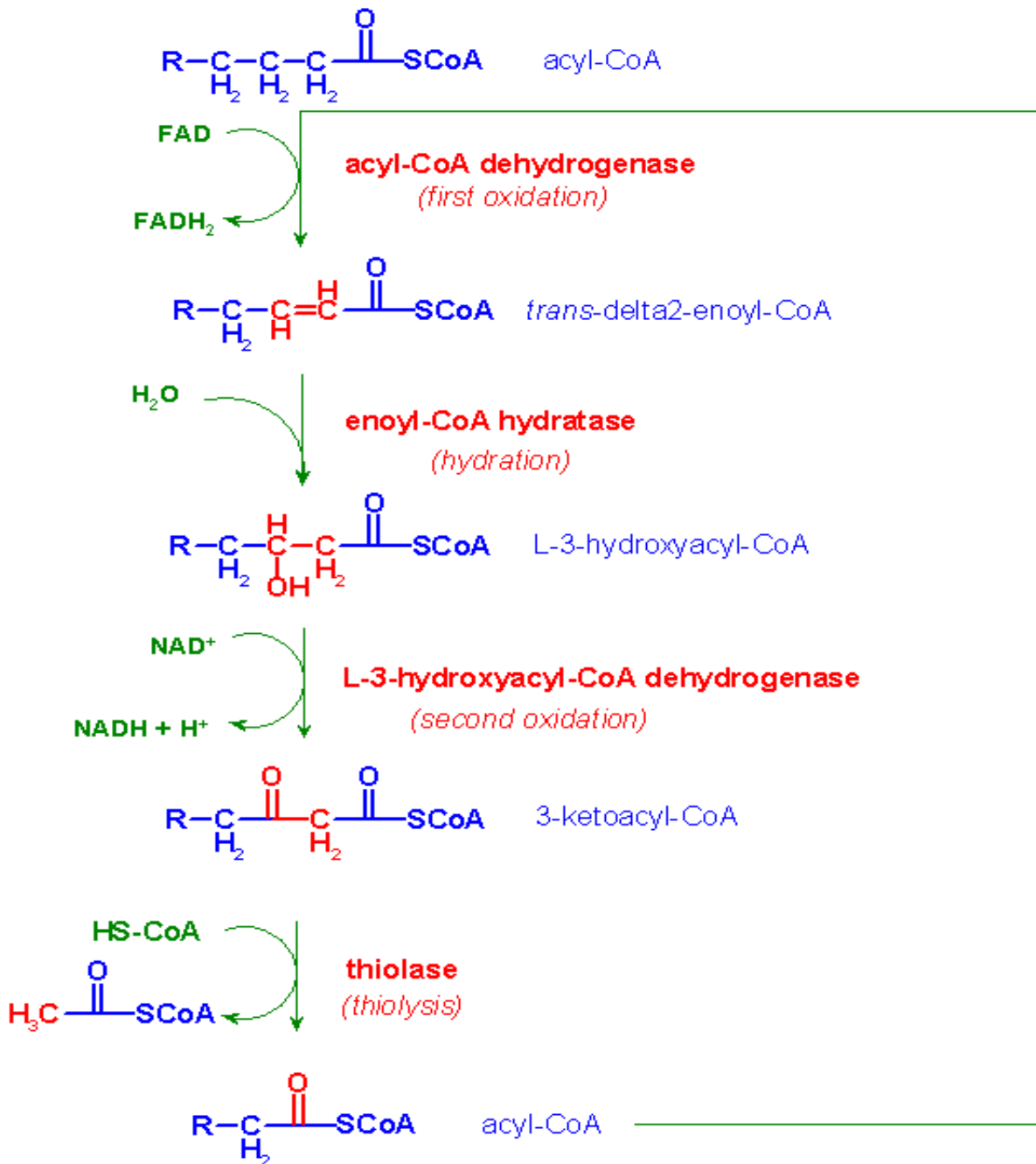
Η οξειδωση των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου έχει σαν τελικό σκοπό την παροχή ενέργειας στον οργανισμό, είτε άμεσα από την καύση των ακυλ-CoA, είτε έμμεσα από τη χρήση των κετονικών σωμάτων.

Οι σκελετικοί μύες και η καρδιά καλύπτουν το μεγαλύτερο μέρος των ενεργειακών αναγκών τους με την οξειδωση λιπαρών οξέων. Αλλά και άλλοι ιστοί των θηλαστικών, με εξαίρεση τον εγκέφαλο και τα ερυθροκύτταρα μπορούν να χρησιμοποιούν τα λιπαρά οξέα ως καύσιμα.

Η συνεργασία μεταξύ β-οξειδωσης των FFA και καύσης των υδατανθράκων για παραγωγή ενέργειας, είναι σύνθετη και εξαρτάται κάθε φορά από το είδος του ιστού, τη διατροφή, τη σωματική δραστηριότητα και από άλλους παράγοντες, όπως οι λοιμώξεις, και άλλες παθολογικές καταστάσεις.

Το γλυκογόνο του ήπατος εξαντλείται μέσα σε λίγες ώρες μετά από τη λήψη τροφής, τότε η β-οξειδωση των FFA καθίσταται η κύρια πηγή ενέργειας για το ήπαρ, καρδιά, σκελετικούς μύες (162, 163). Κατά τη νηστεία το κλάσμα ινσουλίνη/γλυκαγόνο είναι χαμηλό, με αποτέλεσμα να διεγείρεται η λιπόλυση, η γλυκογονόλυση, η νεογλυκογένεση, η κετογένεση στο ήπαρ και η απελευθέρωση γαλακτικού οξέος και αμινοξέων από τους σκελετικούς μύες. Μετά από 24 ώρες νηστείας το 80% της ενέργειας παράγεται από την οξειδωση των FFA. Με αυτό τον τρόπο διατηρούνται σε ικανοποιητικά επίπεδα οι συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα, ενισχύεται η νεογλυκογένεση και ο μεγαλύτερος όγκος του σώματος καταναλώνει εναλλακτικές πηγές ενέργειας, ούτως ώστε ο εγκέφαλος να τροφοδοτείται με γλυκόζη (162, 163).

Στους μύες, το μεταβολικό προϊόν της β-οξειδωσης είναι το ακετύλ-CoA, το οποίο μεταβολίζεται περαιτέρω στον κύκλο του κιτρικού οξέος (κύκλος Krebs) σε CO_2 για την παραγωγή ATP. Στο ήπαρ τα FFA μετατρέπονται σε ακετύλ-CoA, το οποίο χρησιμοποιείται κυρίως για το σχηματισμό κετονικών σωμάτων δηλαδή το ακετοξικό οξύ, την ακετόνη, και το β-υδροξυβουτυρικό οξύ. Στη συνέχεια τα κετονοσώματα εξέρχονται στην κυκλοφορία και μεταφέρονται στους άλλους ιστούς προκειμένου να οξειδωθούν. Οι αντιδράσεις της β-οξειδωσης φαίνονται στο σχήμα 2.2.



Michael W. KING, Ph.D / IU School of Med 1

Σχήμα 2.2: αντιδράσεις β-οξειδωσης

Η ολοκλήρωση της β-οξειδωσης παράγει ακετύλ-CoA και ATP το οποίο χρησιμοποιείται για την ενεργειακή υποστήριξη της νεογλυκογένεσης και της αναπνευστικής αλυσίδας. Το ακετύλ-CoA που προκύπτει από τη βράχυνση των αλυσίδων των FFA έχει διαφορετική τύχη ανάλογα με τον ιστό. Σε ιστούς που παράγουν κετονοσώματα, όπως το ήπαρ, το μεγαλύτερο μέρος χρησιμοποιείται για την παραγωγή κετονοσωμάτων. Στους υπόλοιπους ιστούς όπως στην καρδιά, στους σκελετικούς μύες το ακυλ-CoA εισέρχεται στον κύκλο του Krebs και χρησιμοποιείται για την παραγωγή του ATP. Η παραγωγή επαρκών ποσοτήτων ακυλ-CoA,

είναι σημαντική για την επάρκεια της νεογλυκογένεσης, διότι το ακύλ-CoA είναι ενεργοποιητής της πυροσταφυλικής καρβοξυλάσης που μετατρέπει το πυροσταφυλικό οξύ σε οξαλοξικό (162, 163). Ο ρυθμός της β-οξειδωσης ελέγχεται από την οξειδωση άλλων υποστρωμάτων και κυρίως της γλυκόζης.

Όταν ο ρυθμός της β-οξειδωσης υπερβαίνει τον ρυθμό οξειδωσης των ακετυλ- CoA στον κύκλο του κιτρικού οξέος, τότε το ακετύλ- CoA εξέρχεται από τα μιτοχόνδρια με τη βοήθεια του μεταφορικού συστήματος της καρνιτίνης και παραμένει σε αναμονή στο κυτταρόπλασμα, ούτως ώστε όταν μειωθεί η συγκέντρωση ακετύλ- CoA μέσα στο μιτοχόνδριο να εισέλθει και να οξειδωθεί.

Η ενδομιτοχονδριακή ρύθμιση της β-οξειδωσης επιτυγχάνεται μέσω των ανακυκλωμένων συμπαραγόντων που βρίσκονται μέσα στο μιτοχόνδριο σε περιορισμένες συγκεντρώσεις (164).

Επιπλέον η β-οξειδωση αναστέλλεται σε διάφορα στάδια από τη συσσώρευση μεταβολικών προϊόντων της και επηρεάζεται όταν υπάρχουν διαταραχές στην αναπνευστική αλυσίδα λόγω ενζυμικής ανεπάρκειας, ενζυμικής αναστολής, υψηλής αναλογίας του κλάσματος ATP/ADP ή ανοξίας (165- 176).

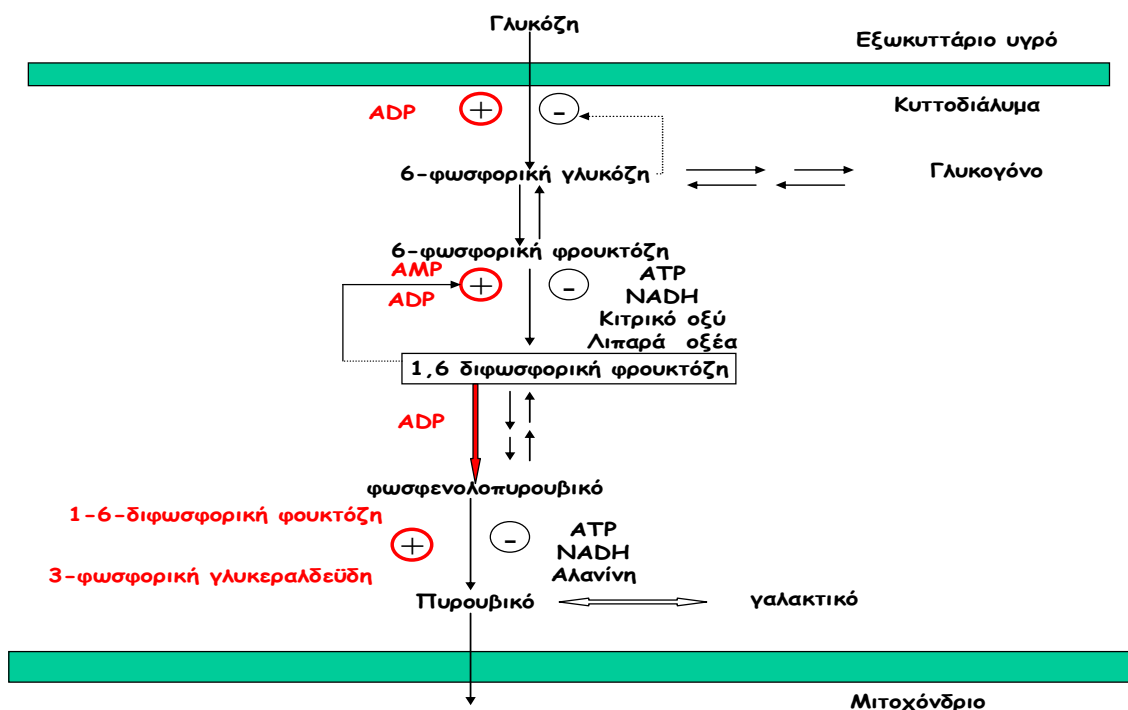
3. Γλυκόλυση

Η γλυκόλυση είναι ένας καταβολικός δρόμος αναερόβιας διασπάσεως της γλυκόζης σε γαλακτικό οξύ με σύγχρονη παραγωγή ATP. Στους αερόβιους οργανισμούς η γλυκόλυση αποτελεί προπαρασκευαστικό δρόμο για τον κύκλο του κιτρικού οξέος και την οξειδωτική φωσφορυλίωση. Έτσι κάτω από αερόβιες συνθήκες το πυρουβικό που παράγεται κατά τη γλυκόλυση αντί να αναχθεί σε γαλακτικό οξύ εισέρχεται στο μιτοχόνδριο όπου καταβολίζεται σε CO₂ και H₂O με σύγχρονο σχηματισμό ATP.

Στους έντονα εργαζόμενους σκελετικούς μύες, το μεγαλύτερο μέρος του πυρουβικού οξέος ανάγεται σε γαλακτικό οξύ διότι ο ρυθμός παραγωγής του είναι κατά πολύ μεγαλύτερος από το ρυθμό της οξειδώσεως του στο μιτοχόνδριο. Κάθε αιτία που διαταράσσει την παροχή ή χρησιμοποίηση του οξυγόνου μπορεί να προκαλέσει αύξηση παραγωγής γαλακτικού, διότι προκαλεί ελάττωση της ικανότητας οξειδώσεως του πυρουβικού. Ο γλυκολυτικός δρόμος δείχνει στενή εξάρτηση από το φορτίο ενέργειας του κυττάρου. Έτσι η αναστολή ή επιτάχυνση της γλυκολύσεως είναι άμεσα συνδεδεμένες με τη σχέση των συγκεντρώσεων του ATP προς αυτή του ADP και AMP του κυττάρου. Επάρκεια ATP ή ύπαρξη περίσσειας υποστρωμάτων στο μιτοχόνδριο για καύση οδηγούν σε αναστολές ορισμένων αντιδράσεων κλειδιών του γλυκολυτικού δρόμου με αποτέλεσμα τη συνολική επιβράδυνση του. Αντίθετα η κατανάλωση του ATP σε διάφορες λειτουργίες του

κυττάρου που έχει ως επακόλουθο την αύξηση της συγκεντρώσεως του ADP και του AMP οδηγεί σε εξαιρετική δραστηριοποίηση ορισμένων αντιδράσεων της γλυκόλυσεως με αποτέλεσμα την επιτάχυνση τους. Οι αντιδράσεις καταλύονται από έντεκα ένζυμα. Το κύριο σημείο της ρύθμισης είναι το αλλοστερικό ένζυμο φωσφοφρουκτοκινάση. Η φωσφοφρουκτοκινάση είναι ανενεργός όταν η συγκέντρωση αναστέλλεται επίσης και από άλλους παράγοντες όπως κιτρικό, τα λιπαρά οξέα και το NADH. Η πυρουβική κινάση αναστέλλεται από τους αρνητικούς τροποποιητές ATP, NADH και αλανίνη. Η αύξηση της αλανίνης δηλώνει αυξημένη περίσσεια πυρουβικού δηλαδή περίσσεια υποστρωμάτων για καύση.

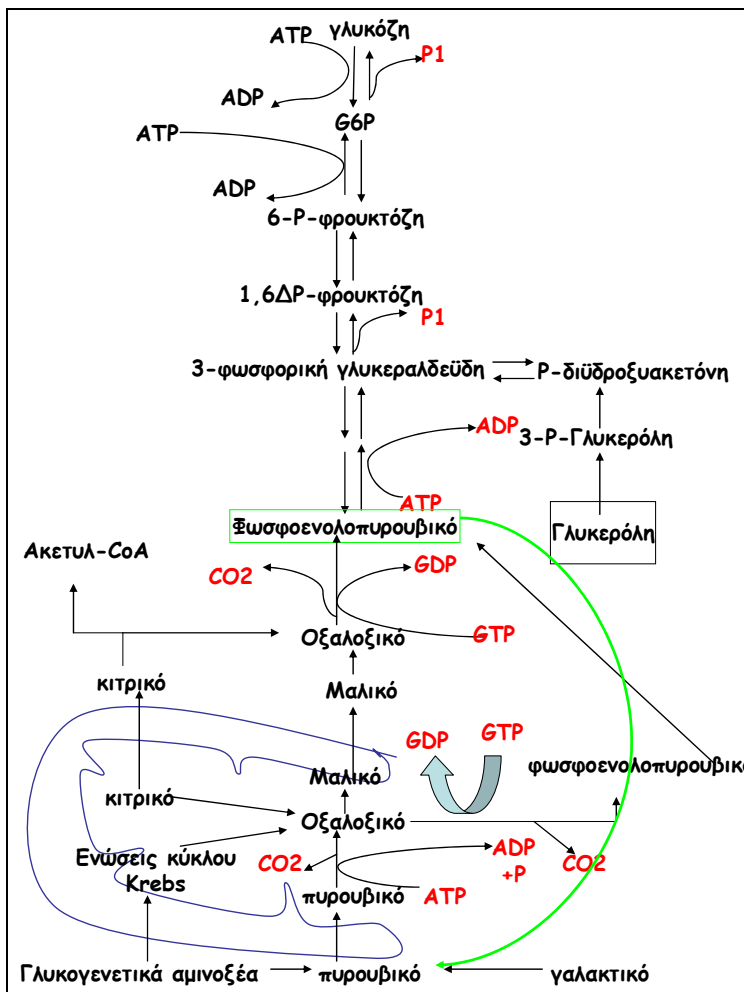
Η ρύθμιση της γλυκόλυσης φαίνεται στο σχήμα 3.1



Σχήμα 3.1 : ρύθμιση γλυκόλυσης

4. Γλυκονεογένεση

Γλυκονεογένεση είναι η βιοχημική διεργασία παραγωγής γλυκόζης από ενώσεις που δεν είναι υδατάνθρακες. Τέτοιες ενώσεις είναι το πυρουβικό και κυρίως το γαλακτικό οξύ, τα περισσότερα αμινοξέα και η γλυκερόλη. Η γλυκονεογένεση γίνεται κυρίως στο ήπαρ, μικρότερη γλυκογενετική συμμετοχή έχουν οι νεφροί και το επιθήλιο του εντερικού βλεννογόνου. Ο δρόμος της γλυκονεογένεσης φαίνεται στο σχήμα 4.1

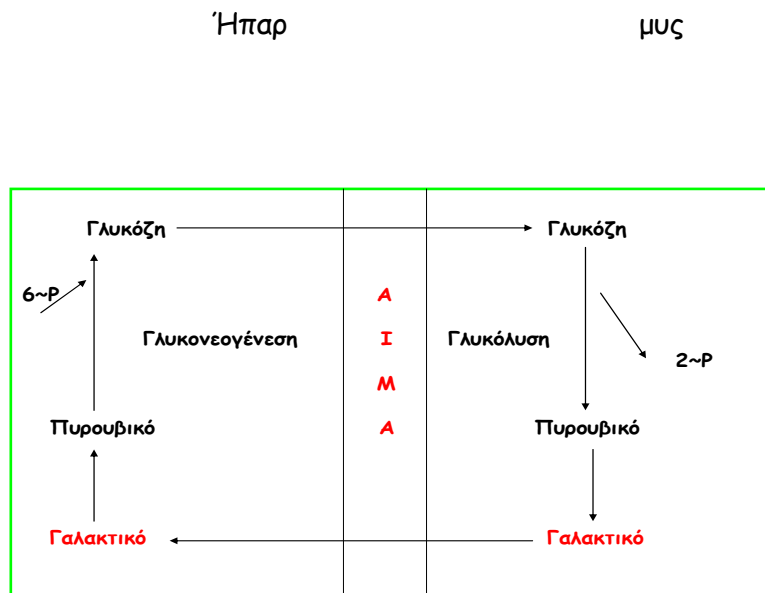


Σχήμα 4.1 : γλυκονεογένεση

Το σημαντικότερο σημείο ρυθμίσεως του δρόμου της γλυκονεογένεσης βρίσκεται στην αντίδραση που καταλύει η πυρουβική καρβοξυλάση. Το ενζύμο αυτό μαζί με το φορτίο ενέργειας του κυττάρου δηλαδή επάρκεια ή έλλειψη σε ATP αποτελούν τους κυριότερους ρυθμιστές του μεταβολισμού στο ήπαρ. Η ενεργότητα του ενζύμου εξαρτάται απόλυτα από την παρουσία του θετικού τροποποιητή ακετυλο-CoA. Μια από τις κυριότερες πρώτες ύλες για γλυκονεογένεση στο ήπαρ είναι το γαλακτικό οξύ που παράγουν οι σκελετικοί μύες κατά την λειτουργία τους. Οι σκελετικοί μύες παρέχουν γαλακτικό και πυρουβικό στο

ήπαρ το οποίο με τη σειρά του δίνει γλυκόζη την οποία μπορούν να χρησιμοποιήσουν. Οι μετατροπές που περιγράψαμε δηλαδή:

Μύες → γαλακτικό → αίμα → γλυκόζη → αίμα → μύες αποτελούν τον κύκλο του Cori που φαίνεται στο σχήμα 4.2



Σχήμα 4.2 : κύκλος του Cori

Εκτός από τους σκελετικούς μύες και άλλοι ιστοί και κυρίως τα ερυθρά αιμοσφαίρια παράγουν γαλακτικό που χρησιμοποιείται ως υλικό στην ηπατική γλυκονεογένεση. Η νεογλυκογένεση από γαλακτικό μπορεί να ανασταλεί ύστερα από πόση αλκοολούχων ποτών αλλά και σε όλες τις καταστάσεις που η σχέση NADH/NAD αυξάνει γεγονός που δεν ευνοεί την μετατροπή του γαλακτικού σε πυρουβικό.

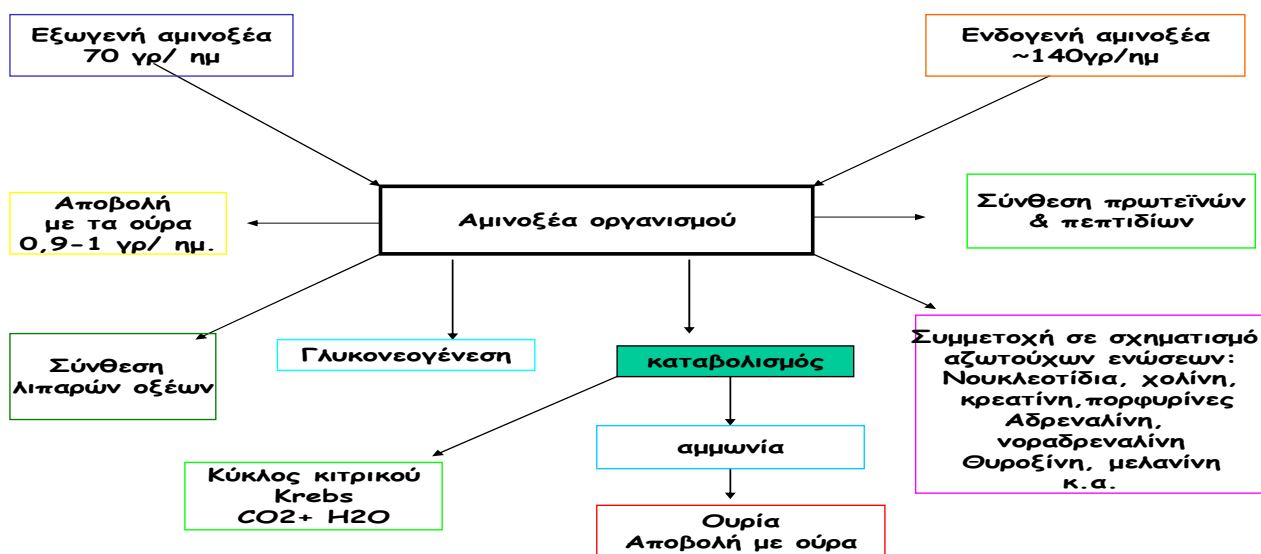
Είναι φανερό ότι ο σχηματισμός γλυκόζης με γλυκονεογένεση μπορεί να γίνει ακόμα από ενώσεις του κύκλου Crebs που μετατρέπονται σε μαλικό και οξαλοξικό. Κυριότερη πρώτη ύλη γλυκονεογένεσης είναι πολλά από τα αμινοξέα γνωστά και ως γλυκογενετικά αμινοξέα. Η αλανίνη π.χ. μπορεί να δώσει πυρουβικό με τρανσαμίνωση όπως επίσης με τρανσαμίνωση το γλουταμικό και ασπαρτικό δίνουν α-κετογλουταρικό και οξαλοξικό αντίστοιχα. Γλυκονεογένεση στο ήπαρ μπορεί να γίνει ακόμη και από τη γλυκερόλη που παράγεται στο λιπώδη ιστό από την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων.

5. Μεταβολισμός αμινοξέων

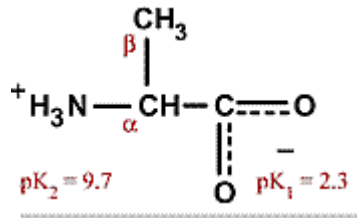
5.1 Αμινοξέα

Τα αμινοξέα αποτελούν απαραίτητα συστατικά των κυττάρων από τα οποία γίνεται βιοσύνθεση των διαφόρων πρωτεϊνών. Οι διάφοροι οργανισμοί διαφέρουν ως προς την ικανότητα τους να συνθέτουν αμινοξέα. Ο άνθρωπος δεν μπορεί να συνθέσει τα αμινοξέα λευκίνη, ισολευκίνη, λυσίνη, μεθειονίνη, φαινυλαλανίνη, θρεονίνη, τρυπτοφάνη και βαλίνη τα οποία θεωρούνται απαραίτητα (essential) και πρέπει να τα προσλάβει με την τροφή του. Επίσης τα αμινοξέα αργινίνη και ιστιδίνη θεωρούνται ημιαπαραίτητα (semi essential), διότι ο ρυθμός συνθέσεως τους δεν είναι ικανοποιητικός για να καλύψει τις ανάγκες του οργανισμού στα αμινοξέα αυτά ιδίως στην παιδική ηλικία. Η χρήση των αμινοξέων στη βιοσύνθεση πρωτεϊνών αποτελεί και τον κυριότερο τρόπο χρησιμοποίησής τους στα κύτταρα. Τα αμινοξέα συμμετέχουν ακόμα στη βιοσύνθεση σημαντικών ενώσεων όπως νουκλεοτιδίων, πορφυρινών, κρεατίνης, μελανίνης, σφιγγοσίνης, ορμονών και άλλων βιομορίων.

Η περίσσεια των αμινοξέων δεν είναι δυνατόν να αποθηκευτεί ως έχει. Σε μικρό ποσοστό απομακρύνονται από τα ούρα και το υπόλοιπο χρησιμοποιείται ως καύσιμη ύλη. Όταν τα αμινοξέα χρησιμοποιούνται ως μόρια-καύσιμα αρχικά απομακρύνεται η αμινομάδα και μετά ακολουθεί ο μεταβολισμός του ανθρακικού σκελετού. Ο μεταβολισμός αυτός μπορεί να οδηγήσει ανάλογα με το αμινοξύ σε μετατροπή του ανθρακικού σκελετού του αμινοξέος σε γλυκόζη ή λιπαρά οξέα ή κετονοσώματα ή τέλος σε πλήρη οξειδωση του μέσω του κύκλου του κιτρικού οξέος. Οι αμινομάδες που αφαιρούνται από τα αμινοξέα απομακρύνονται ως αμμωνία, ουρία ή ουρικό οξύ. Ένα γενικό σχήμα του μεταβολισμού των αμινοξέων φαίνεται στο σχήμα 5.1



Σχήμα 5.1: Μεταβολισμός αμινοξέων



5.2 Αλανίνη

Η αλανίνη είναι ένα αμινοξύ με χημική μορφή: $\text{HO}_2\text{CCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$. Το L- ισομερές της είναι ένα από τα είκοσι πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα και συμβάλει στο χτίσιμο των πρωτεϊνών. Η D- αλανίνη περιέχεται στα τοιχώματα των βακτηρίων και σε κάποια αντιβιοτικά. Τα κωδικόνια της είναι *GCU, GCC, GCA GCG*. Χαρακτηρίζεται σαν ένα ουδέτερο αμινοξύ, αλειφατικό, το κατεξοχήν γλυκονεογενετικό αμινοξύ.

Είναι ένα μη απαραίτητο αμινοξύ, καλές πηγές πρόσληψης αλανίνης είναι: το κρέας, τα θαλασσινά, τα ψάρια, τα γαλακτοκομικά, τα αυγά, τα φασόλια, τα φουντούκια, η σόγια, το καστανό ρύζι, το καλαμπόκι, τα λαχανικά.

Η βιοσύνθεση της αλανίνης στο ανθρώπινο σώμα γίνεται από το πυρουβικό και από τα διακλαδιζόμενα αμινοξέα όπως η βαλίνη, η λευκίνη και η ισολευκίνη.

Επειδή οι αντιδράσεις τρανσαμίνωσης είναι εύκολα αντιστρεπτές η αλανίνη μπορεί εύκολα να σχηματιστεί αλλά και να συμμετέχει σε αρκετές οδούς όπως γλυκόλυση, γλυκονεογένεση και στον κύκλο του κιτρικού οξέος. Επίσης μαζί με το γαλακτικό συμβάλει στο σχηματισμό γλυκόζης χρησιμοποιώντας πρωτεΐνες μέσω του κύκλου της αλανίνης. Έχει ένα ρόλο κλειδί στον κύκλο γλυκόζη-αλανίνη μεταξύ των ιστών και του ήπατος. Στους μύες και στους άλλους ιστούς που χρησιμοποιούν αμινοξέα ως καύσιμα συλλέγονται σαν γλουταμικό οξύ από την τρανσαμίνωση. Το γλουταμικό μπορεί να μεταφέρει το σύνολο των αμινοξέων μέσω της δράσης της αλανίνης και της α αμινοτρανσφεράσης σε πυρουβικό, ένα προϊόν της γλυκόλυσης των μυών, σχηματίζοντας αλανίνη και α-κετογλουταρικό. Η αλανίνη που έχει σχηματιστεί περνάει στην κυκλοφορία και μεταφέρεται στο ήπαρ. Μια αντίστροφη αντίδραση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης λαμβάνει χώρα στο ήπαρ. Η δημιουργία του πυρουβικού σχηματίζει γλυκόζη μέσω της γλυκονεογένεσης. Το γλουταμικό στο ήπαρ μπαίνει στα μιτοχόνδρια και αποδομείται σε αμμωνία μέσω της δράσης της γλουταμικής δευδρογενάσης η οποία συμμετέχει στον κύκλο της ουρίας. Ο κύκλος της γλυκόζης-αλανίνης καθιστά το πυρουβικό και το γλουταμικό ικανά να μετακινηθούν από τους μύες και να βρουν το δρόμο τους προς το ήπαρ. Εκεί σχηματίζεται γλυκόζη για να χρησιμοποιηθεί όπου υπάρχει ανάγκη.

6. Οξεία Λευχαιμία παιδικής ηλικίας

6.1 Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία

Η Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία είναι η πιο συχνή νεοπλασματική νόσος της παιδικής ηλικίας.

Η συχνότητα της είναι 35 με 40 νέες περιπτώσεις το χρόνο ανά 1.000.000 παιδιά κάτω των 15 ετών (24).

Παρουσιάζει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στις ηλικίες μεταξύ 2-5 χρόνων και εμφανίζεται ελαφρώς συχνότερα στα αγόρια 1,3/1.

Το ποσοστό ίασης της νόσου σήμερα υπερβαίνει το 80% (40). Η πρόοδος που έχει επιτευχθεί οφείλεται στη χρήση αποτελεσματικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων, στην θεραπεία υποκλινικής νόσου ΚΝΣ, στην εντατικοποίηση της θεραπείας και στην ταξινόμηση και θεραπεία με βάση τους παράγοντες κινδύνου(41).

Προγνωστικοί παράγοντες για την έκβαση της νόσου είναι κατά τη διάγνωση: η ηλικία, το φύλο, ο αριθμός των λευκών, η παρουσία νόσου στο ΚΝΣ, ο ανοσοφαινότυπος, οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες των βλαστών και η πρώιμη απάντηση στη θεραπεία κυρίως με την εκτίμηση της υπολειπόμενης νόσου (42, 43).

Η ηλικία και ο αριθμός των λευκών στη διάγνωση παραμένουν διαχρονικά σταθεροί και ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες σε όλα τα πρωτόκολλα θεραπείας. Σύμφωνα με τα κριτήρια NCI παιδιά με ΟΛΛ Β σειράς, ηλικίας 1-9 ετών και με λευκά <50.000κκχ θεωρούνται σταθερού κινδύνου ενώ τα υπόλοιπα κατατάσσονται στην ομάδα υψηλού κινδύνου. Αντίστοιχα στα πρωτόκολλα BFM η ηλικία 1-6 ετών και ο αριθμός των λευκών < 20.000 κκχ κατατάσσουν στην ομάδα σταθερού κινδύνου.

Η συμμετοχή του ΚΝΣ στη διάγνωση έχει επίσης αποδειχθεί σημαντικός παράγοντας στην πρόγνωση της νόσου και η θεραπεία υποκλινικής νόσου ΚΝΣ συνέβαλε στην βελτίωση της επιβίωσης-ίασης. Η θεραπεία περιλαμβάνει επιθετική συστηματική χημειοθεραπεία και ενδοραχιαία χορήγηση μεθοτρεξάτης στο 80-90% των παιδιών. Στους ασθενείς υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου χορηγείται τριπλή ενδοραχιαία χημειοθεραπεία (μεθοτρεξάτη, κυτοσίνη αραβινοσίδη, κορτικοειδή) και ακτινοβολία (12 Gy) σε όλα σχεδόν τα κέντρα (44).

Η μελέτη του ανοσοφαινότυπου των βλαστών στη διάγνωση της ΟΛΛ έχει παρουσιάσει τεράστια πρόοδο τα τελευταία χρόνια. Δείκτες ιδιαίτερα ευαίσθητοι για τη Β και Τ σειρά αντίστοιχα είναι τα CD19 και CD7 και δείκτες με μεγάλη ειδικότητα τα κυτταροπλασματικά CD79α, CD3 για Β και Τα λεμφοκύτταρα αντίστοιχα. Με τον ανοσοφαινότυπο η διάγνωση μπορεί να τεθεί στο 99%των περιπτώσεων (45).

Με βάση τον ανοσοφαινότυπο των βλαστών η ΟΛΛ διακρίνεται σε Β-κυτταρικής προέλευσης(85%) του συνόλου ΟΛΛ στα παιδιά και Τ κυτταρικής προέλευσης ΟΛΛ (15%).

Στο 90% της ΟΛΛ παρατηρούνται ειδικές κυτταρογενετικές ανωμαλίες, αριθμητικές ή δομικές. Η κυτταρογενετική ανάλυση των βλαστικών κυττάρων έχει μεγάλη σημασία στη διάγνωση, θεραπεία και πρόγνωση της νόσου (46). Κλινικά σημαντικές κυτταρογενετικές διαταραχές είναι ο υπερδιπλοειδισμός, ο υποδιπλοειδισμός, οι χρωμοσωμικές μεταθέσεις όπως οι t(12;21) που παρατηρείται στο 25% των παιδιών με ΟΛΛ κυρίως της Β σειράς και σχετίζεται με επιβίωση >90% με κάποιες αναφορές για αυξημένη συχνότητα όψιμων υποτροπών (47, 38). Η διαφορά στην έκβαση φαίνεται να σχετίζεται με την επιθετικότητα των θεραπευτικών πρωτοκόλλων (44). Η δεύτερη σε συχνότητα μετάθεση στα παιδιά η t(1;19) σχετίζεται με ποσοστά ίασης μέχρι 90% (49). Η t (9;22) παρατηρείται στο 3% περίπου των παιδιών με ΟΛΛ, αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα και συσχετίστηκε με χαμηλά ποσοστά επίτευξης ύφεσης συχνές και πρώιμες υποτροπές και φτωχή συνολική επιβίωση (50). Στα παιδιά αυτά η μεταμόσχευση με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα αποτελούσε τα τελευταία χρόνια θεραπεία εκλογής (51) ενώ η χορήγηση ιματινίμπης σε συνδυασμό με εντατική χημειοθεραπεία φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματική (52) με την αλλογενή μεταμόσχευση από συγγενή ή μη δότη σύμφωνα με πρόδρομα αποτελέσματα πολύ πρόσφατων μελετών (53).

Το 12-14% της ΟΛΛ στα παιδιά είναι Τ-σειράς. Η Τ-ΟΛΛ είναι πιο συχνή στους εφήβους και νεαρούς ενήλικες και συνήθως συνοδεύεται από διεύρυνση μεσοθωρακίου, λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία και διήθηση ΚΝΣ. Με τη χορήγηση επιθετικής χημειοθεραπείας η πρόγνωση έχει βελτιωθεί με ποσοστά ίασης ~75% (54, 55).

Η πρώιμη ανταπόκριση στη θεραπεία αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα στην ΟΛΛ, σχετίζεται με την ευαισθησία των βλαστών στα φάρμακα καθώς και με φαρμακοδυναμικά-φαρμακογενετικά χαρακτηριστικά του ασθενούς (56). Παράμετροι που έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της απάντησης στη θεραπεία είναι ο αριθμός των βλαστών στο αίμα την 8^η ημέρα και ο μυελός την 7^η ή την 14^η μέρα και πρόσφατα η εκτίμηση της υπολειπόμενης νόσου (57-62). Ευνοϊκή πρόγνωση έχουν οι ασθενείς με μείωση αριθμού βλαστών <1000/μL την 8^η ημέρα θεραπείας, μείωση των βλαστών στο μυελό των οστών σε <5% σε 7-14 ημέρες από την έναρξη της χημειοθεραπείας και οι ασθενείς με ανοσολογική και μοριακή ύφεση που προσδιορίζεται ως μείωση των βλαστικών κυττάρων σε <0,01% των εμπύρηνων κυττάρων του μυελού στο τέλος της επαγωγής στην ύφεση (63, 64).

Η επιλογή του κατάλληλου χημειοθεραπευτικού σχήματος βασίζεται στην ομάδα κίνδυνου στην οποία ταξινομείται ο ασθενής. Η θεραπεία διαρκεί 2-2,5 χρόνια ανάλογα με το πρωτόκολλο που έχει επιλεγεί και διακρίνεται σε φάσεις. Η πρώτη φάση έχει ως σκοπό την εξάλειψη των λευχαιμικών κυττάρων από τον

μυελό των οστών ονομάζεται επαγωγή στην ύφεση διαρκεί ~4-5 εβδομάδες και περιλαμβάνει την χορήγηση κορτικοειδών, βινκριστίνης, ασπαραγινάσης και ανθρακυκλινών. Η δεύτερη φάση αποτελεί την εδραίωση-ενίσχυση της ύφεσης, στη φάση αυτή χορηγείται συνδυασμός πολλών φαρμακευτικών παραγόντων σε υψηλές δόσεις (μεθοτρεξάτη, 6 μερκαπτοπουρίνη, κυτοσίνη αραβινοσίδη). Η τρίτη φάση θεραπείας γνωστή ως φάση διατήρησης της ύφεσης περιλαμβάνει καθημερινή από του στόματος χορήγηση 6-μερκαπτοπουρίνης και εβδομαδιαία χορήγηση μεθοτρεξάτης. Παράλληλα με τις τρεις αυτές χρονικά διακριτές φάσεις θεραπείας εφαρμόζεται και θεραπεία υποκλινικής νόσου ΚΝΣ με ενδοραχιαίες εγχύσεις MTX ή τριπλού σχήματος (MTX, κορτικοειδών και κυτοσίνης αραβινοσίδης) ή και ακτινοβολία κρανίου στα παιδιά υψηλού κινδύνου.

Η υποστηρικτική θεραπεία είναι πολύ σημαντική στα παιδιά με λευχαιμία. Ειδική αντιμετώπιση χρειάζεται η εμφάνιση τοξικότητας από την χορηγούμενη χημειοθεραπεία όπως η χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος, αντιικών και αντιμηκητσιασικών φαρμάκων σε εμπύρετη ουδετεροπενία ή/και τεκμηριωμένες λοιμώξεις, διατροφική υποστήριξη με χρήση παρεντερικής σίτισης, χορήγηση μεταγγίσεων παραγώγων αίματος αλλά και χορήγηση αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων.

6.2 Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

Η ΟΜΛ αποτελεί ~15% των περιπτώσεων λευχαιμίας στην παιδική ηλικία, εμφανίζει την ίδια συχνότητα στα δύο φύλα και την ίδια κατανομή στις διάφορες ηλικίες. Δευτεροπαθώς μπορεί να εμφανιστεί ως απώτερη επιπλοκή μετά από χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία για άλλη κακοήθη νόσο. Άλλες καταστάσεις που προδιαθέτουν επίσης στην εμφάνιση της είναι η αναιμία Fanconi και τα σύνδρομα Bloom και Kostmann. Σήμερα τα ποσοστά μακράς επιβίωσης σε παιδιατρικούς ασθενείς κυμαίνονται στο 65% (65) γεγονός που οφείλεται στην πιο αποτελεσματική χρήση των χημειοθεραπευτικών παραγόντων όσο και στη χρήση νέων προγνωστικών παραγόντων. Κύριοι προγνωστικοί παράγοντες είναι κυτταρογενετικοί παράγοντες και η ανταπόκριση στην θεραπεία. Η ανταπόκριση στη θεραπεία εκτιμάται τόσο με την ανίχνευση της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου όσο και με την απάντηση του μυελού των οστών με την επίτευξη πλήρους ύφεσης μετά το πρώτο σχήμα χημειοθεραπείας (66, 67). Υπάρχουν 7 υπότυποι της ΟΜΛ M0-M7 σύμφωνα με την FAB (French American British) ταξινόμηση. Πρόσφατα προτάθηκε από τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας νέα ταξινόμηση βασισμένη σε κυτταρογενετικούς παράγοντες που φαίνεται να επιδρούν στην πρόγνωση (68).

Έχουν αναγνωρισθεί ορισμένες κυτταρογενετικές ανωμαλίες όπως η μετάθεση t(8;21) η t(15;17) και πρόσφατα η t(9;11) (65, 66) η ύπαρξη των οποίων συνδυάζεται με πολύ ευνοϊκή πρόγνωση. Ευνοϊκή

πρόγνωση έχουν επίσης οι ασθενείς με OML και σύνδρομο Down (66), ενώ φτωχή πρόγνωση έχουν οι ασθενείς με μονοσωμία 7 ή del(7q) (54, 55) και FLT3 μεταλλάξεις (71, 72). Μεταλλάξεις στο εξόνιο 12 του γονιδίου της νουκλεοφωσμίνης (NPM1) ανευρίσκονται στο 35% των ενηλίκων και σε 8-10% των παιδιών με OML και συνοδεύονται από σημαντικές επιπτώσεις στην κλινική πορεία και την έκβαση της OML (73). Σε ασθενείς με NPM1 μεταλλάξεις συνυπάρχει με διπλάσια συχνότητα και η FLT3/ITD μετάλλαξη. Οι NPM1 μεταλλάξεις δείχνουν μεγάλη σταθερότητα κατά την διάρκεια της νόσου και πιθανά να αποτελούν παράμετρο εκτίμησης της υπολειπόμενης νόσου. Η NPMc + OML με απουσία FLT3/ITD μετάλλαξης θεωρείται θετικός προγνωστικός παράγοντας και χρησιμοποιείται στις κατατάξεις από τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας.

Η θεραπεία της OML βασίζεται στην κυτοσίνη αραβινοσίδη και τις ανθρακυκλίνες ενώ έχουν δοκιμαστεί και άλλοι παράγοντες όπως το μονοκλωνικό αντίσωμα (Gemtuzumab ozogamicin) αντι-CD33 (66) με αμφιλεγόμενη αποτελεσματικότητα (74). Τα τελευταία είκοσι χρόνια η αποτελεσματικότητα της επιθετικής χημειοθεραπείας και η θεραπεία διάσωσης μετά από υποτροπή έχουν βελτιωθεί. Η σύγκριση μεταξύ ομάδων παρά τα μεθοδολογικά προβλήματα τείνει στη μείωση των ενδείξεων για αλλογενή μεταμόσχευση στην πρώτη πλήρη ύφεση της νόσου (75). Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα η αλλογενής μεταμόσχευση δεν ενδείκνυται για τα νεοδιαγνωσθέντα χαμηλού κινδύνου παιδιά, δεν έχει σαφώς αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, ενώ υπάρχουν αμφιλεγόμενα δεδομένα για την εφαρμογή της σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου (75).

Σημαντική θέση για την τελική έκβαση των ασθενών έχει και η υποστηρικτική θεραπεία που εφαρμόζεται στην OML.

6.3 Θεραπευτική αντιμετώπιση της οξείας λευχαιμίας στα παιδιά

Η *χημειοθεραπεία* είναι η κύρια θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της οξείας λευχαιμίας στα παιδιά. Στην παιδική ηλικία είναι πιο καλά ανεκτή όσον αφορά τις άμεσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις και με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με τους ενήλικες.

Η θεραπεία περιλαμβάνει συνδυασμό φαρμάκων με διαφορετικό μηχανισμό δράσης και μη επικαλυπτόμενη τοξικότητα όπως οι αλκυλιούντες παράγοντες (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, ισοφωσφαμίδη), αντιμεταβολίτες (π.χ. μεθοτρεξάτη, μερκαπτοπουρίνη, κυτοσίνη αραβινοσίδη), αντιβιοτικά (π.χ. ανθρακυκλίνες) κορτικοειδή, φυτικά αλκαλοειδή (βινκριστίνη, μπλεομυκίνη) και άλλοι (ασπαραγινάση, ετοποσιδη).

Επειδή οι περισσότεροι αντι-νεοπλασματικοί παράγοντες δρουν στον κυτταρικό κύκλο, οι ανεπιθύμητες τους ενέργειες συνδέονται περισσότερο με τα όργανα ή ιστούς που έχουν αυξημένο ρυθμό ανάπτυξης όπως

ο μυελός των οστών, ο στοματικός και εντερικός βλεννογόνος η επιδερμίδα, το ήπαρ και τα γεννητικά κύτταρα.

Οι πιο συχνές παρενέργειες είναι η καταστολή του μυελού των οστών, με μείωση όλων των κυτταρικών σειρών, συνοδό ανοσοκαταστολή και αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων. Επίσης ανορεξία, ναυτία, έμετοι, βλεννογονίτιδα και ηπατική δυσλειτουργία είναι συνηθισμένες παρενέργειες από το πεπτικό, ενώ από το δέρμα δερματίτιδα και αλωπεκία.

Απώτερες επιπλοκές είναι η καρδιομυοπάθεια εξαιτίας της χορήγησης ανθρακυκλινών, προβλήματα γονιμότητας, αναπτυξιακές- γνωσιακές διαταραχές αλλά και παχυσαρκία.

Στον πίνακα 6.1 φαίνονται οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λευχαιμίας στην παιδική ηλικία.

Βυνκριστίνη	Ασπαραγινάση	Μεθοτρεξάτη	Ανθρακυκλίνες	Μερκαπτο-πουρίνη	Κυτοσίνη Αραβινοσίδη	Κορτικοειδή
Περιφερική νευροπάθεια Δυσκοιλιότητα Αλωπεκία, Παραλύσεις κраниακών νεύρων, σπασμοί, αιμόλυση, καταστολή μυελού	Ήπια καταστολή μυελού οστών Αλωπεκία Ηπατοτοξικότητα Τοξικότητα παγκρεατος Διαταραχές ΚΝΣ Αναστολή πήξης Υπεργλυκαιμία Δυσλιπιδαιμία Αλλεργικές αντιδράσεις	Καταστολή μυελού οστών στοματίτιδα Πεπτικά έλκη νεφροτοξικότητα Ηπατοτοξικότητα κίρρωση, ανορεξία, ναυτία , διάρροιες Διάμεση πνευμονική ίνωση Αλωπεκία δερματίτιδες	Καρδιοτοξικότητα καρδιομυοπάθεια Μυελοτοξικότητα ανορεξία, στοματίτιδα ναυτία , έμετοι διάρροιες Νέκρωση ιστών σε εξαγγελίωση Αλωπεκία	Καταστολή μυελού οστών Ηπατοτοξικότητα Ανορεξία ,ναυτία , έμετοι , διάρροιες Υπερουριχαιμία	Καταστολή μυελού οστών φλεγμονή βλεννογόνων πεπτικού & στόματος Ανορεξία Ναυτία Έμετοι διάρροιες	Αναβολική δράση στο ήπαρ (γλυκονογένεση) Καταβολική σε: μυς δέρμα , λέμφο , λιπώδη & συνεκτικό ιστό Ιατρογενές Sdr.Cushing κατακράτηση Na & H ₂ O, υποκαλιαιμία υπέρταση, οστεοπόρωση , γλαύκωμα ανοσοανεπάρκεια πεπτικό έλκος , Αναστολή αναπτυξης στα παιδιά Ψυχωσικές διαταραχές

Πίνακας 6.1 ανεπιθύμητες ενέργειες χημειοθεραπευτικών παραγόντων στην ΟΛΛ

Η *ακτινοθεραπεία* στα παιδιά έχει ολοένα και λιγότερες ενδείξεις όπως σε όγκους ΚΝΣ, συμπαγείς όγκους, λεμφώματα, αλλά και στην ΟΛΛ υψηλού κινδύνου, στην προσβολή ή υποτροπή στο ΚΝΣ καθώς και πριν τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Οι άμεσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις της ακτινοθεραπείας είναι λιγότερο σοβαρές από εκείνες της χημειοθεραπείας και εξαρτώνται αποκλειστικά από το πεδίο ακτινοβολήσης και τη συνολική χορηγούμενη δόση.

Απώτερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν μετά από μήνες ή χρόνια σχετιζόμενες με το πεδίο και την αρθροιστική δόση ακτινοβολήσης.

Η *μεταμόσχευση* αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί τα τελευταία 30 χρόνια θεραπευτική προσέγγιση για πολλά νοσήματα του αιμοποιητικού συστήματος. Ανάμεσα τους και η ΟΛΛ και η ΟΜΛ. Παρά

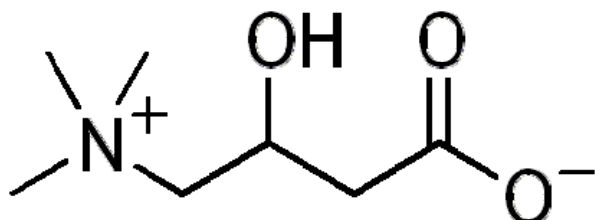
την τεράστια πρόοδο που έχει παρουσιάσει η θεραπεία της ΟΛΛ τις τελευταίες δεκαετίες εξακολουθούν να έχουν κακή πρόγνωση υποομάδες παιδιών όπως βρέφη, παιδιά με δυσμενείς κυτταρογενετικές διαταραχές [(bcr-alb), αναδιάταξη MLL], παιδιά ανθεκτικά στη θεραπεία από την αρχή ή εκείνα που υποτροπιάζουν αργότερα. Υποτροπή παρατηρείται σε 25-30% των παιδιών που διαγιγνώσκονται με ΟΛΛ γι αυτό τα τελευταία χρόνια μελετάται ο ρόλος της μεταμόσχευσης σ αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς με δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες στη διάγνωση ή ασθενείς με ανθεκτική ΟΛΛ στη θεραπεία εφόδου ή επανεφόδου είναι σίγουρο πως η μεταμόσχευση είναι η πιο αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση. Παιδιά με χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια t (9;22) (bcr-alb διαταραχή) και υψηλό αριθμό λευκών ή άλλους δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες μπορούν να βοηθηθούν με αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών. Η υπεροχή της μεταμόσχευσης δεν επιβεβαιώνεται στα παιδιά με μετάθεση t(4;11), (8;14) ή υποδιπλοειδισμό.

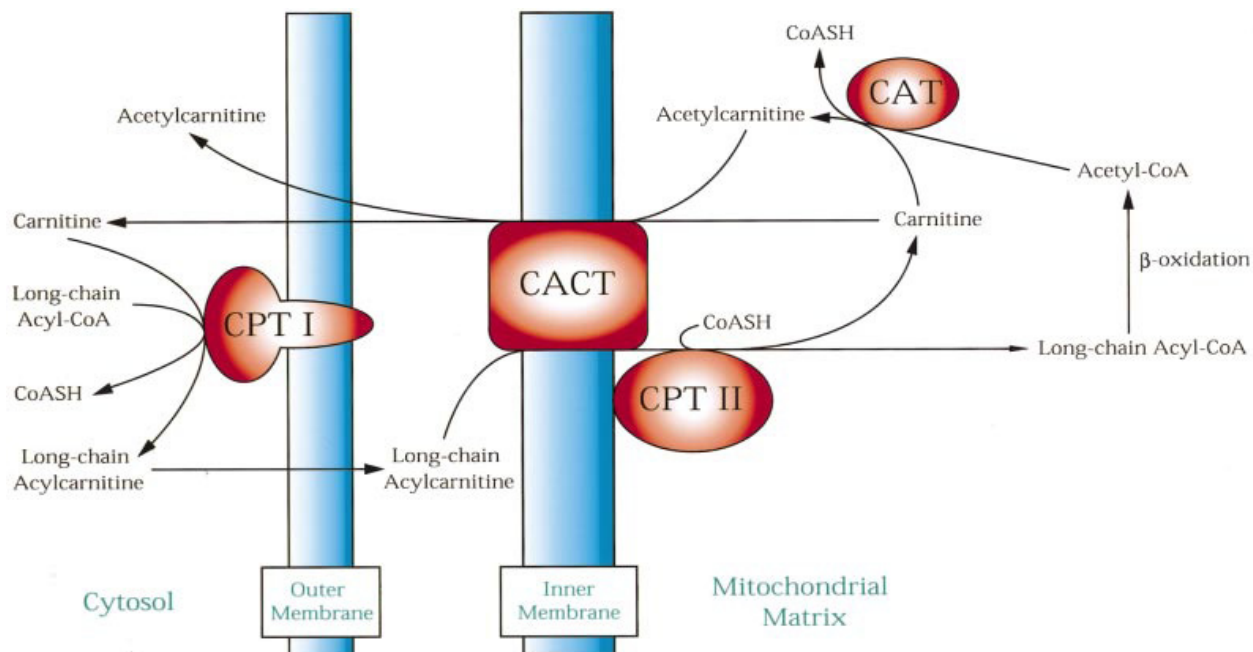
Η επιβίωση των παιδιών με ΟΜΛ έχει βελτιωθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Έχει αποδειχθεί ότι επιθετικότερη θεραπεία για την επαγωγή της ύφεσης οδηγεί σε καλύτερης ποιότητας ύφεση με υψηλότερη συνολική επιβίωση. Σύμφωνα με μελέτη του Children's Cancer Group στις ΗΠΑ σε παιδιά και εφήβους με ΟΜΛ σε πρώτη ύφεση, διαπιστώθηκε υπεροχή της αλλογενούς μεταμόσχευσης από συμβατό συγγενή δότη έναντι της συμβατικής θεραπείας αλλά και της αυτόλογης μεταμόσχευσης DFS (66% / 53% / 48%) αντίστοιχα. Ο ρόλος της αυτόλογης μεταμόσχευσης στην πρώτη ύφεση της ΟΜΛ δεν έχει αποδειχθεί στα παιδιά. Η αλλογενής μεταμόσχευση έχει επίσης θέση στην περίπτωση υποτροπής, ιδιαίτερα στα παιδιά που επιτυγχάνεται δεύτερη ύφεση.

7. Καρνιτίνη Βιοχημεία και Φυσιολογία

7.1 Εισαγωγή



Η καρνιτίνη (4-τριμεθυλ-αμινο-3-υδροξυβουτυρικό οξύ), απομονώθηκε πρώτη φορά το 1905 σε κρέας από όπου πήρε το όνομα της από τη λατινική λέξη *carneus* που σημαίνει κρέας. Η πλήρης χημική δομή της είναι $\{C_7H_{15}NO_3\}$. Η καρνιτίνη βρίσκεται στα περισσότερα αν όχι σε όλα τα ζώα, και σε αρκετούς μικροοργανισμούς και σε κάποια φυτά (76-80). Η καρνιτίνη είναι μια υδατοδιαλυτή τεταρτοταγής αμίνη που βιοσυντίθεται από τα αμινοξέα λυσίνη και μεθειονίνη κυρίως στο ήπαρ και τους νεφρούς και έχει ιδιότητες βιταμίνης. Η καρνιτίνη έχει πολύ σημαντικό ρόλο στον ενδιάμεσο μεταβολισμό, είναι απαραίτητη για τη μεταφορά των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου από το κυτταρόπλασμα προς το εσωτερικό του μιτοχονδρίου προκειμένου να διασπαστούν μέσω της β-οξειδωσης και να παραχθεί ενέργεια μέσω του κύκλου του κιτρικού οξέος (81, 82). Η καρνιτίνη επίσης συμμετέχει στη μεταφορά των προϊόντων β-οξειδωσης των περοξεισωμάτων, συμπεριλαμβανομένου του acetyl-CoA στα μιτοχόνδρια για οξείδωση τους σε CO_2 και H_2O στον κύκλο του Krebs (83, 84). Άλλες λειτουργίες της καρνιτίνης είναι η ρύθμιση της σχέσης acetyl-CoA / CoA (81, 85), η αποθήκευση ενέργειας ως ακύλ-καρνιτίνη (85, 86) και η ρύθμιση των τοξικών δράσεων των μη επαρκώς μεταβολισμένων ακυλ-ομάδων με την απέκκριση τους ως εστέρες καρνιτίνης (76, 87). Ο ρόλος της καρνιτίνης στη μεταφορά & οξείδωση των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου στα μιτοχόνδρια και η ρύθμιση του λόγου Acyl-CoA/CoA στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων φαίνεται στο σχήμα 7.1



Σχήμα 7.1 [Vaz M, Wanders R. Carnitine biosynthesis in mammals (76)]

Ο ρόλος της καρνιτίνης στη μεταφορά & οξείδωση των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου και η ρύθμιση του λόγου $Acyl-CoA/CoA$ στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων

Τα λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας του κυττοπλάσματος, που εμφανίζονται ως CoA εστέρες, εστεροποιούνται σε L -καρνιτίνη σε μια αντίδραση που καταλύεται από το ένζυμο καρνιτίνη-παλμιτική τρανσφεράση I (CPT I) στην εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων. Οι εστέρες ακυλκαρνιτίνης μακράς αλυσίδας που προκύπτουν μεταφέρονται στην εσωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου μέσω του ενζύμου καρνιτίνη-ακυλκαρνιτίνη-μεταθετάσης (CACT). Στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων, τα λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας επαναεστεροποιούνται σε ενδομιτοχονδριακό συνένζυμο A (CoA), μια αντίδραση η οποία καταλύεται από το ένζυμο καρνιτίνη-παλμιτική τρανσφεράση II (CPT II). Στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων το ένζυμο (CAT) καρνιτίνη-ακυλ-τρανσφεράση είναι ικανό να μετατρέψει της βραχείας και μέσης αλυσίδας ακυλ-συνένζυμο A ($acyl-CoA$) σε ακυλκαρνιτίνη χρησιμοποιώντας την ενδομιτοχονδριακή καρνιτίνη.

7.2 Βιοσύνθεση της Καρνιτίνης

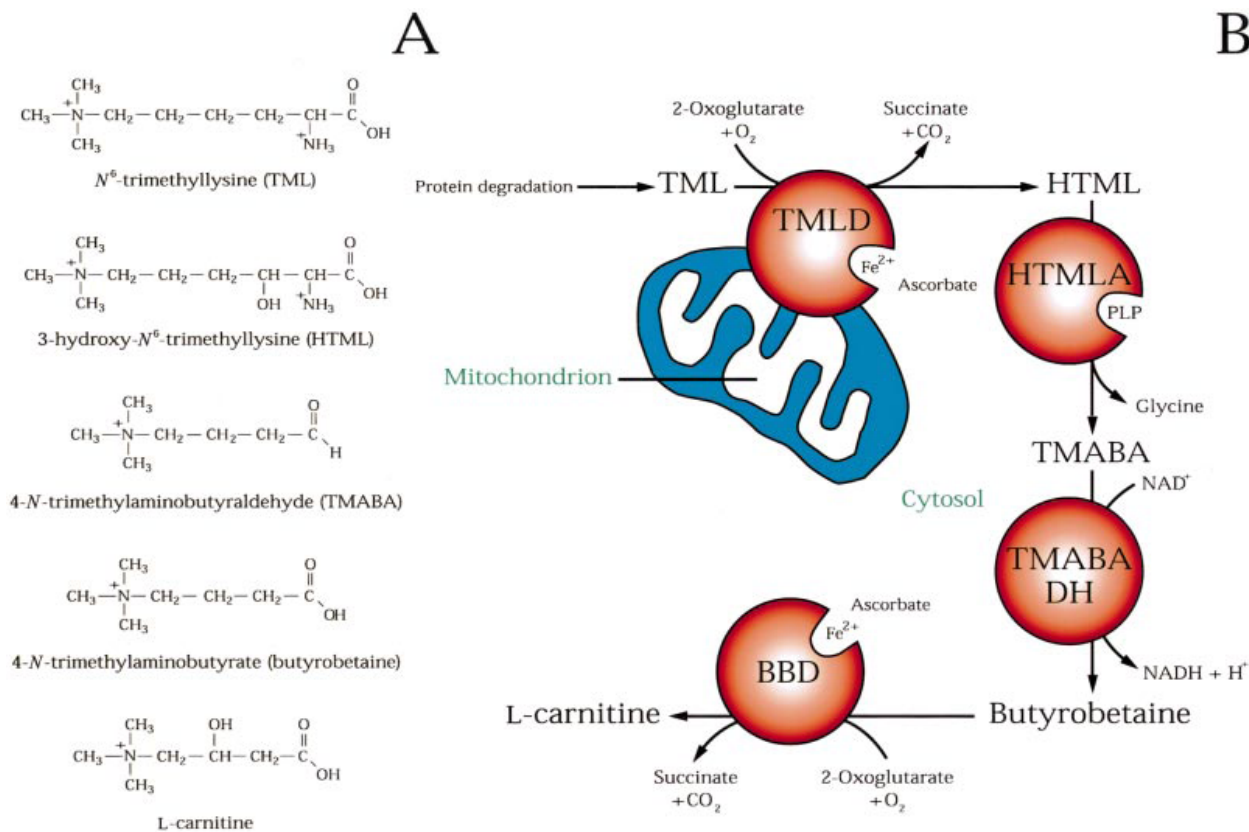
Το 75% της καρνιτίνης στα θηλαστικά προέρχεται από τη διατροφή, με κυριότερες πηγές το κόκκινο κρέας και τα γαλακτοκομικά προϊόντα, ενώ για τα νεογνά & βρέφη από το μητρικό γάλα. Οι ιστοί των ζώων περιέχουν μεγάλες ποσότητες καρνιτίνης που ποικίλουν από 0,2-6 $\mu\text{mol g}^{-1}$, με τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στην καρδιά και τους σκελετικούς μύες (86). Λήψη καρνιτίνης 150-500 $\mu\text{mol/ημέρα}$ αποτελούν επαρκή ποσότητα για ένα ενήλικα (88). Στον πίνακα 7.1 φαίνεται η περιεκτικότητα κάποιων τροφών σε καρνιτίνη.

Είδος	Περιεκτικότητα σε $\mu\text{mol} / 100 \text{g}$
Μοσχάρι	592 \pm 260
Αρνί	582 \pm 32
Χοιρινό	172 \pm 32
Ψάρι	34,6 \pm 11,7
Κοτόπουλο (στηθος)	24,3 \pm 8
Φρούτα	< 0,01
Λαχανικά	< 0,1
Γάλα αγελάδας	20,4 /100ml

Πίνακας 7.1 Περιεκτικότητα ορισμένων τροφών σε καρνιτίνη (89).

Τα περισσότερα θηλαστικά είναι ικανά να συνθέτουν καρνιτίνη ενδογενώς. Σε αυστηρά χορτοφάγους η παραγωγή της αυξάνεται σε ποσοστό άνω του 90% (78). Ωστόσο τα επίπεδα καρνιτίνης στο πλάσμα χορτοφάγων και χορτοφάγων που καταναλώνουν επίσης αυγά και γάλα είναι σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με ανθρώπους που καταναλώνουν κρέας. Οι τιμές καρνιτίνης πλάσματος ποικίλει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Στις γυναίκες είναι χαμηλότερες σε σχέση με άνδρες, πράγμα που σημαίνει ότι οι ορμόνες του φύλου πιθανά παίζουν ρόλο στη ρύθμιση της καρνιτίνης πλάσματος (91, 92).

Η βιοσύνθεση της καρνιτίνης έχει μελετηθεί στα ποντίκια (92). Η ενζυμική αλληλουχία στους ανθρώπους είναι η ίδια με αυτή των ποντικίων. Τα αμινοξέα λυσίνη και μεθειονίνη είναι απαραίτητα αμινοξέα για τη σύνθεση της καρνιτίνης. Η S-αδενοσυλ-μεθειονίνη παρέχει τις μεθυλ-ομάδες για την ενζυματική τριμεθυλίωση της λυσίνης. Η ε-N-τριμεθυλ λυσίνη στη συνέχεια σχηματίζει καρνιτίνη ακολουθώντας τις αντιδράσεις που απεικονίζονται στο σχήμα 7.2



Σχήμα 7.2 Βιοσύνθεση καρνιτίνης
[Vaz M, Wanders R. Carnitine biosynthesis in mammals (76)]

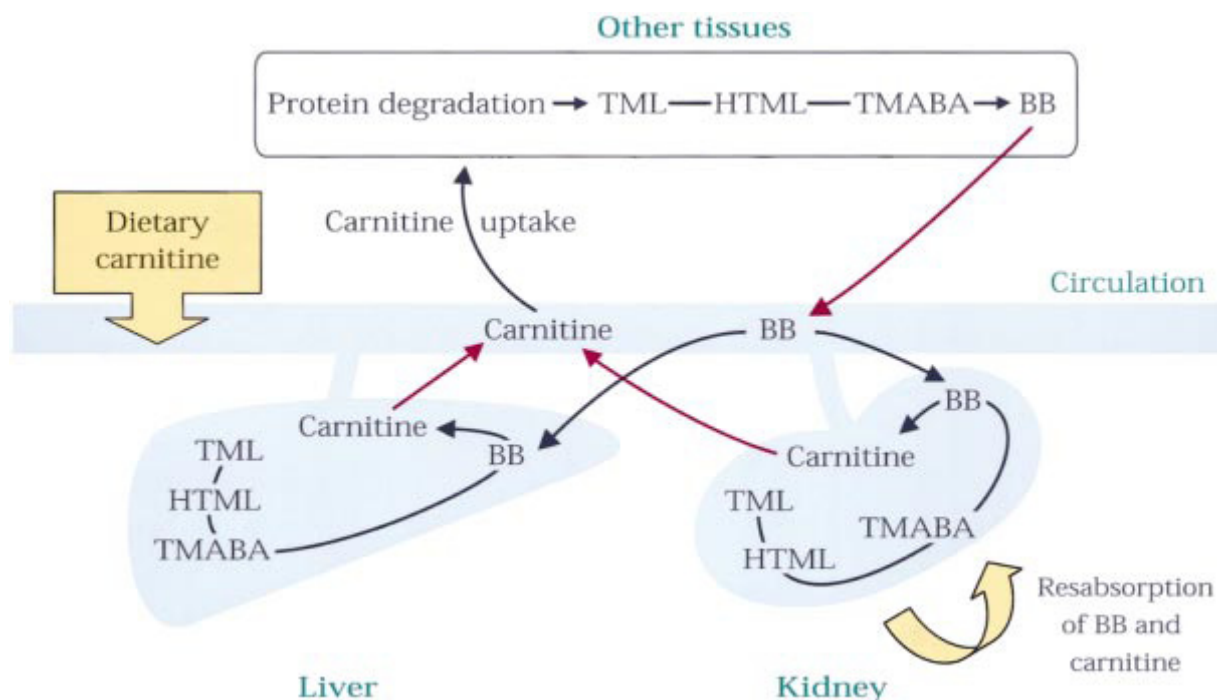
(A) Οι χημικές δομές των μεταβολιτών για τη βιοσύνθεση της καρνιτίνης. (B) βιοσύνθεση καρνιτίνης από τριμεθυλ-λυσίνη (TML). Μετά την απελευθέρωση της τριμεθυλ-λυσίνης από τη διάσπαση λυσοσωμικών πρωτεϊνών ακολουθεί υδροξυλίωση της από το TMLD προκύπτει η υδροξυλ-τριμεθυλ-λυσίνη (HTML). Η υδροξυ-τριμεθυλ-λυσίνη μέσω μιας ειδικής αλδολάσης και με τη χρήση 5 φωσφορικής πυριδοξάλης (PLP) ως συμπάραγοντα, διασπάται σε τριμεθυλαμινοβουτυραλδευδη (TMABA) και γλυκίνη. Στη συνέχεια, η TMABA οξειδώνεται μέσω της τριμεθυλαμινοβουτυραλδευδοδρογενάσης (TMABA-DH) και προκύπτει 4-N-trimethylaminobutyrate βουτυροβεταΐνη (butyrobetaine). Τέλος η βουτυροβεταΐνη (butyrobetaine) υδροξυλιώνεται μέσω της γ-βουτυροβεταΐνη-διοξυγενάσης (BBD), αποδίδοντας L-καρνιτίνη.

Οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί της βιοσύνθεσης της καρνιτίνης δεν έχουν μελετηθεί στον άνθρωπο. Τα ένζυμα για τη μετατροπή της ε-N-τριμεθυλ-λυσίνης σε γ-βουτυροβεταΐνη υπάρχουν σε όλους τους ιστούς στο ανθρώπινο σώμα (σκελετικός μύες, καρδιά, ήπαρ, νεφροί και εγκέφαλος). Η υδροξυλίωση όμως της γ-βουτυροβεταΐνης στον ανθρώπινο οργανισμό υπάρχει μόνο στο ήπαρ, στους νεφρούς και στον εγκέφαλο ενώ απουσιάζει από τους μύες και την καρδιά. Το ένζυμο αυτό υπάρχει σε τρεις μορφές (ισοένζυμα) στον οργανισμό, με την ίδια δραστηριότητα, το ίδιο μοριακό βάρος. Αποτελούνται από δυο υποομάδες που διαφέρουν στο φορτίο αλλά όχι στο μέγεθος.

Η γ-βουτυροβεταΐνη μπορεί να συντεθεί σε πολλούς ιστούς, αλλά η έλλειψη του ειδικού ένζυμου που υδροξυλιώνει τη γ-βουτυροβεταΐνη στους μύες και την καρδιά, έχει σαν αποτέλεσμα να μην μπορεί να

συντεθεί καρνιτίνη στους ιστούς αυτούς . Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η μεταφορά της στο ήπαρ ή στο νεφρό για την τελική υδροξυλίωση και βιοσύνθεση της καρνιτίνης (Σχήμα 7.3)

Απαραίτητα στοιχεία για τη βιοσύνθεση της καρνιτίνης είναι η παρουσία και άλλων υποστρωμάτων όπως το ασκορβικό οξύ, η νιασίνη, η βιταμίνη Β₆ και ο δισθενής σίδηρος (93, 94).



Σχήμα 7.3 Σχηματική αναπαράσταση της ομοιόστασης της καρνιτίνης στον άνθρωπο [Vaz M, Wanders R. Carnitine biosynthesis in mammals (76)]

Η καρνιτίνη συντίθεται στους νεφρούς, το ήπαρ και τον εγκέφαλο (δεν εμφανίζονται). Με μαύρα βέλη φαίνεται η πρόσληψη της από άλλους ιστούς που την χρειάζονται. Η απέκκριση της φαίνεται με τα κόκκινα βέλη. Μέσω της διάσπασης πρωτεϊνών η τριμεθυλ-λυσίνη μετά από μια σειρά αντιδράσεων που περιγράψαμε στο σχήμα 3.2 (TML→HTML→TMABA→BB) μετατρέπεται σε βουτυροβεταΐνη butyrobetaine (BB) σε κάθε ιστό. Ωστόσο, μόνο στο ήπαρ, τους νεφρούς και τον εγκέφαλο υπάρχει δυνατότητα μετατροπής της βουτυροβεταΐνης σε καρνιτίνη επειδή το ένζυμο η βουτυροβεταΐνη-διοξυγενάση (BBD) εκφράζεται μόνο σε αυτούς τους ιστούς. BB εκκρίνεται από τους ιστούς που στερούνται BBD, και μεταφέρονται μέσω της κυκλοφορίας με το ήπαρ και τους νεφρούς, όπου μετατρέπονται σε καρνιτίνη. Οι νεφροί επαναπορροφούν την αποτελεσματικά την καρνιτίνη και την βουτυροβεταΐνη (BB), ελαχιστοποιώντας έτσι την απώλεια και των δύο ενώσεων.

7.3 Απορρόφηση, μεταφορά και αποθήκευση της Καρνιτίνης

Η καρνιτίνη που προέρχεται από τις τροφές μέσω ενεργητικού μηχανισμού αλλά και παθητικής διάχυσης στον αυλό του εντέρου μεταφέρονται στα κύτταρα του βλεννογόνου. Εκεί ακετυλιώνεται >50% της συγκέντρωσης της και συσσωρεύεται στα κύτταρα, ενώ απελευθερώνεται τόσο η ελεύθερη όσο και η ακυλιωμένη μορφή της στην κυκλοφορία (95, 96, 97).

Η L-καρνιτίνη που βρίσκεται στα προϊόντα διατροφής συνήθως απορροφάται σχεδόν ολόκληρη από το έντερο για αυτό και η ποσότητα που αποβάλλεται από τα κόπρανα είναι πολύ μικρή. Περίπου 1-2% της αποβαλλόμενης ποσότητας από τους νεφρούς (89). Μέρος της καρνιτίνης αποδομείται στο έντερο πιθανά υπό την επίδραση της εντερικής χλωρίδας (89, 98, 99).

Η καρνιτίνη βρίσκεται σε όλους τους ιστούς του οργανισμού και τα βιολογικά υγρά είτε ως ελεύθερη είτε ως εστέρας. Στον άνθρωπο υπό φυσιολογικές συνθήκες η καρνιτίνη βρίσκεται στον ορό του αίματος σαν ελεύθερη σε ποσοστό 75-80% και σαν ακυλ- καρνιτίνη σε ποσοστό 20-25%. Ο λόγος ακυλ-καρνιτίνης προς ελεύθερη καρνιτίνη (AC/FC) είναι $\sim 0,25$ ενώ ένας λόγος $> 0,4$ σχετίζεται με ανεπάρκεια καρνιτίνης (100).

Σε κατάσταση νηστείας που υπάρχει αυξημένη κετογένεση η ελεύθερη καρνιτίνη πλάσματος μειώνεται ενώ αντίθετα η ακυλ-καρνιτίνη αυξάνεται. Υπάρχει δηλαδή θετική συσχέτιση μεταξύ κετονών και ακυλ-καρνιτίνης (101, 102).

Η ολική καρνιτίνη είναι το άθροισμα της ελεύθερης και της ακυλιωμένης μορφής. Στο πλάσμα φυσιολογικών ενηλίκων κυμαίνεται από 30-80 $\mu\text{mol/L}$ (103). Οι φυσιολογικές τιμές φαίνονται στον πίνακα

7.2

Ολική καρνιτίνη	Ακυλ-καρνιτίνη	Ελεύθερη καρνιτίνη
$54 \pm 12,6 \mu\text{mol/L}$	$14,9 \pm 7 \mu\text{mol/L}$	$39,1 \pm 8,6 \mu\text{mol/L}$

Πίνακας 7.2

Οι τιμές της ελεύθερης και ολικής καρνιτίνης διαφέρουν στα παιδιά ανάλογα με την ηλικία. Οι φυσιολογικές τιμές ανά ηλικία (104) εμφανίζονται στον πίνακα 7.3

Ηλικία	Ολική Καρνιτίνη	Ελεύθερη Καρνιτίνη
1 ημέρα ζωής	36.4 ± 10.8	20.1 ± 6.7
2-7 ^η ημέρα	25.2 ± 4.1	14.9 ± 3
8-28 ^η ημέρα	36.7 ± 10.5	27.6 ± 9.7
29 ^η ημέρα-1 έτος	47.6 ± 7.7	35.5 ± 6.5
1-6 έτη	54.4 ± 9.9	41.7 ± 7.9
6-10 έτη	56.2 ± 11.4	41.4 ± 10
10-17 έτη	53.4 ± 9.5	39.4 ± 8.7

Πίνακας 7.3 Φυσιολογικές τιμές καρνιτίνης στην παιδική ηλικία

Μετά την απορρόφηση της, η αποθήκευση της καρνιτίνης γίνεται κυρίως στους σκελετικούς μύες, οι οποίοι περιέχουν το 90% της συνολικής καρνιτίνης σώματος. Οι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις βρίσκονται στους σκελετικούς μύες, την καρδιά, ενώ μικρότερες συγκεντρώσεις συναντάμε στο ήπαρ νεφρούς, όρχις, την επιδιδυμίδα και τον εγκέφαλο. Στο αίμα οι συγκεντρώσεις της καρνιτίνης είναι οι μικρότερες σε σύγκριση με τους άλλους ιστούς και κυμαίνονται περίπου στο 1-2% του συνόλου της καρνιτίνης σώματος.

Σε αρκετούς ιστούς όπως η καρδιά, το ήπαρ, οι νεφροί, οι σκελετικοί μύες, έχουν αναγνωρισθεί πρωτεΐνες σύνδεσης και μεταφοράς της καρνιτίνης, που βοηθούν στην ενεργητική μεταφορά της μέσα στο κύτταρο και έτσι επιτυγχάνονται πολύ μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε σχέση με το πλάσμα (80).

Οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους διατηρείται αυτή η διαφορά συγκέντρωσης δεν είναι γνωστοί ωστόσο είναι πιθανό ορμονικές μεταβολές να παίζουν κάποιο ρόλο. Η θυροξίνη φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδα καρνιτίνης του ήπατος (105) επηρεάζει κάπως λιγότερο τις τιμές καρνιτίνης πλάσματος ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της σε άλλους ιστούς όπως μύες, καρδιά νεφροί. Η ίδια ορμόνη αυξάνει την αποβολή της καρνιτίνης στα ούρα (106).

Έχει διαπιστωθεί επίσης ότι ορμόνες του φύλου (107), της υπόφυσης (108) η ινσουλίνη και το γλυκογόνο (109, 110, 111) επηρεάζουν τις τιμές της καρνιτίνης ενώ η χορήγηση πρεδνιζόνης φάνηκε να αυξάνει την πρόσληψη της καρνιτίνης σε καλλιέργεια κυττάρων μυοκαρδίου (112).

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες σε υγιή άτομα, άνω του 90% που διηθείται από τους νεφρούς επαναρροφάται (113, 114). Η επαναρρόφηση αυτή γίνεται με ενεργητική μεταφορά στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια (92). Σε φυσιολογικές συνθήκες οι συγκεντρώσεις καρνιτίνης στο πλάσμα φαίνεται να ρυθμίζονται κατά ένα μέρος τουλάχιστον από την επαναρρόφηση της από τους νεφρούς (115, 116).

7.4 Φυσιολογία του συστήματος της Καρνιτίνης

Η φυσιολογία του συστήματος της καρνιτίνης επικεντρώνεται κυρίως στους σκελετικούς μύες δεδομένου ότι διαθέτουν τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε καρνιτίνη. Ωστόσο οι διαταραχές στο σύστημα της καρνιτίνης επηρεάζουν όλους τους ιστούς δεδομένου ότι υπάρχει αλληλεξάρτηση μεταξύ των οργάνων προκειμένου να διατηρηθεί η ομοιοστασία της καρνιτίνης στον οργανισμό.

Ο σκελετικός μυς χαρακτηρίζεται από

1. υψηλότερες τιμές καρνιτίνης
2. την παρουσία δυο μεμβρανικών μεταφορέων καρνιτίνης (υψηλής και χαμηλής συγγένειας) με διαφορετικές ιδιότητες στην κινητική σε σύγκριση με άλλους ιστούς.
3. την παρουσία διαφορετικής ισομορφής του ένζυμου παλμιτοϋλ-τρανσφεράση I

(palmitoyltransferase I, M-CPT I) σε σχέση με αυτή που βρίσκεται στο ήπαρ L- CPT I (117, 118). Το παραπάνω ένζυμο (CPT I) φαίνεται να ρυθμίζεται από το λόγο γλυκαγόνης /ινσουλίνη και από την περίσσεια των μακράς αλύσου λιπαρών οξέων (119, 120, 121).

Η έκφραση σημαντικών γονιδίων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπιδίων και ειδικά αυτών που εμπλέκονται στην β-οξειδωση των περοξεισωμάτων & των μιτοχονδρίων μεσολαβείται από λιπο-ενεργοποιούμενους υποδοχείς γνωστούς και ως υποδοχείς ενεργοποίησης της ανάπτυξης των περοξεισωμάτων (peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)).

Οι PPARs και οι υπότυποι τους (PPAR α , PPAR β , PPAR γ) είναι πρωτεΐνες μεταφορείς που ανήκουν σε μια οικογένεια υποδοχέων πυρήνα, οι οποίοι συμπεριλαμβάνουν τους υποδοχείς του ρετινοϊκού οξέος (RARs), τους υποδοχείς της θυροειδικής ορμόνης (TRHs) και τους υποδοχείς στεροειδών ορμονών (SRHs) (122).

Οι PPARs παίζουν σημαντικό ρόλο στην οξειδωση των λιπαρών οξέων σε συνδυασμό με τις πρωτεΐνες μεταφορείς των λιπαρών οξέων και τη μακράς αλύσου ακυλ-CoA συνθετάση διευκολύνουν τη μεταφορά των λιπαρών οξέων μέσω της κυτταρικής μεμβράνης και ενεργοποιούν τα λιπαρά οξέα σε ακυλ-CoA θειοεστέρες (123, 124, 125).

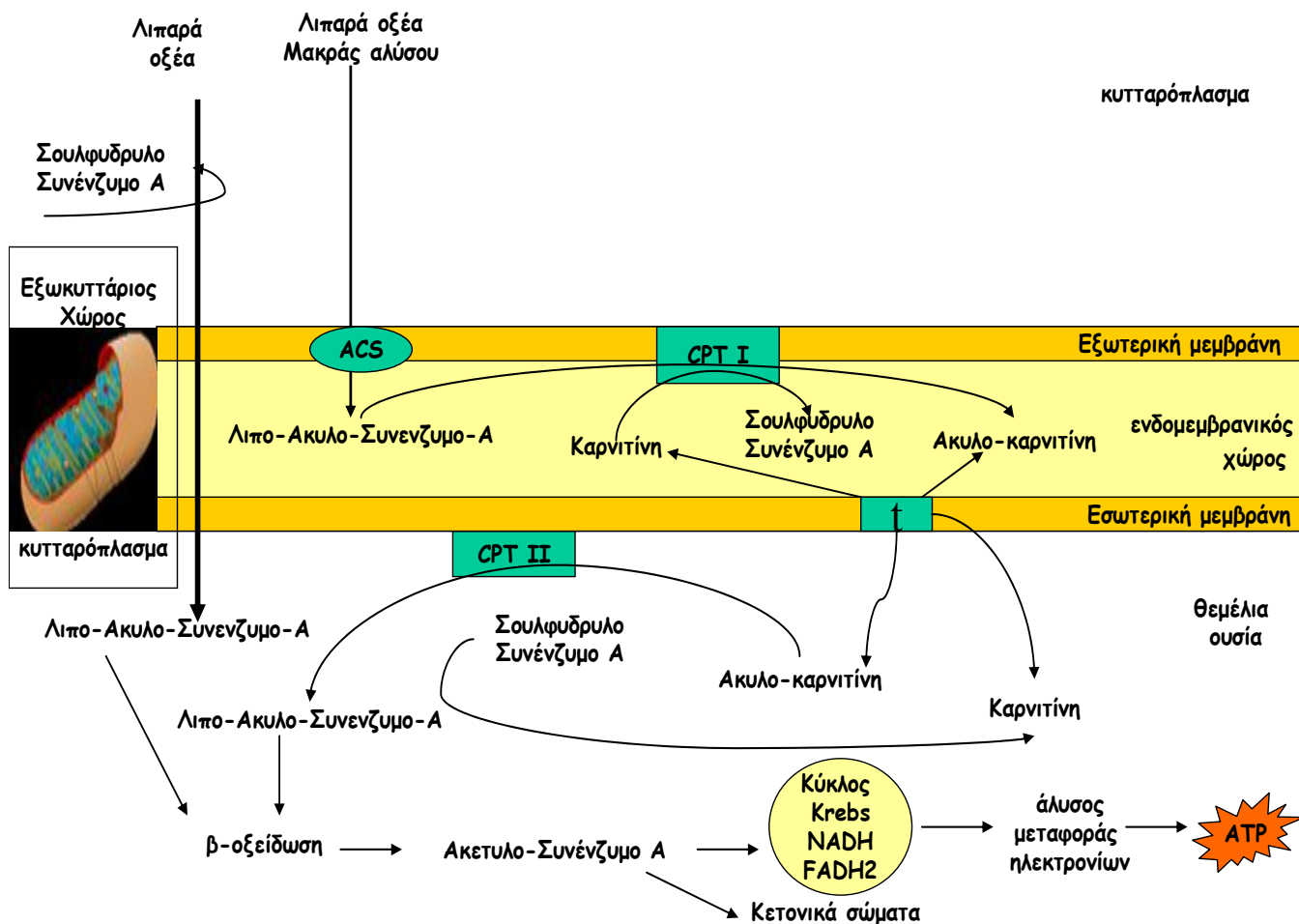
Οι κυτοκίνες επίσης όπως η IL-1 α και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α (TNF α) εμπλέκονται στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων μετά από τραυματισμό ή σήψη. Πιθανά λοιπόν να μπορούν να αυξήσουν την οξειδωση των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια του ήπατος μέσω μιας αυξημένης μεταγραφής-μετάφρασης του γονιδίου CPT (126).

7.5 Λειτουργία του συστήματος της Καρνιτίνης

Η παραγωγή ενέργειας στην καρδιά και τους σκελετικούς μύες βασίζεται κυρίως στην καύση των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου, αρχίζει με την μετατροπή τους σε LC-ακετυλ-CoA. Το LC-ακετυλ-CoA που σχηματίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο ή στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη, δεν μπορεί να διέλθει μέσω της έσω μιτοχονδριακής μεμβράνης προκειμένου να φτάσει στη θέση όπου επιτελείται η β-οξειδωση. Η καρνιτίνη λοιπόν έχει σαν αποστολή τη μεταφορά των ακυλομάδων των λιπαρών οξέων κατά μήκος της εσωτερικής μεμβράνης των μιτοχονδρίων. Συγκεκριμένα η ακυλο-ομάδα των λιπαρών οξέων μεταφέρεται μέσω του λιπο-ακυλ- CoA στο υδροξύλιο της καρνιτίνης. Η αντίδραση αυτή καταλύεται από την ακυλ-τρανσφεράση της καρνιτίνης I (carnitine acyltransferase I, CAT I). Η ακύλ-καρνιτίνη που σχηματίζεται μεταφέρεται μέσω της έσω μιτοχονδριακής μεμβράνης στη θεμέλια ουσία του μιτοχονδρίου (mitochondrial

matrix) με τη δράση της τρانشλοκάσης. Η ακυλ-ομάδα μεταφέρεται στο CoA με τη βοήθεια της ακυλο-τρانشφεράσης της καρνιτίνης II (carnitine acyltransferase II, CAT II).

Στη συνέχεια η καρνιτίνη επιστρέφει στον ενδομεμβρανικό χώρο με τη βοήθεια της τρانشλοκάσης σε ανταλλαγή με την εισερχόμενη ακύλ-καρνιτίνη. Στο σχήμα 7.4 απεικονίζεται η λειτουργία του συστήματος της καρνιτίνης.



Σχήμα 7.4 Λειτουργία συστήματος καρνιτίνης

Η οξείδωση των λιπαρών οξέων αποτελεί πηγή ενέργειας για τον οργανισμό. Τα λιπαρά οξέα εστεροποιούνται στο κυτταρόπλασμα μέσω του συνενζύμου A και σχηματίζεται λιποακυλοσυνένζυμο A. Η οξείδωση των ενεργοποιημένων λιπαρών οξέων πραγματοποιείται στα μιτοχόνδρια. Τα λιπαρά οξέα μέσης αλύσου διαχέονται ελεύθερα στο μιτοχόνδριο ενώ τα μακράς αλύσου λιπαρά οξέα ακολουθούν μια σειρά αντιδράσεων προκειμένου να μεταφερθούν στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου. Οι αντιδράσεις αυτές καταλύονται από τα ένζυμα παλμιτική τρانشφεράση της καρνιτίνης I και II (CPT I & CPT II). Αρχικά η ακυλομάδα του λιπο-ακυλοσυνένζυμου A με την επίδραση της CPT I μεταφέρεται προς την υδροξυλική ομάδα της καρνιτίνης όπου προκύπτει ακυλκαρνιτίνη. Η ακυλκαρνιτίνη στη συνέχεια εισέρχεται στη θεμέλια ουσία του μιτοχονδρίου μέσω της τρانشλοκάσης της καρνιτίνης/ακυλκαρνιτίνης (+). Μετά την είσοδο της στη θεμέλια ουσία με επίδραση της CPT II ακολουθεί η αντίστροφη αντίδραση και παράγεται εκ νέου λιπο-ακυλο-συνένζυμο A και ελεύθερη καρνιτίνη. Το λιπο-ακυλο-συνένζυμο A ακολουθεί την οδό της β-οξειδωσης για την παραγωγή ενέργειας. Η ελεύθερη καρνιτίνη μεταφέρεται πίσω για να συνεχιστεί εκ νέου η διαδικασία.

Εκτός όμως από τη μεταφορά των LCFA, η καρνιτίνη παίζει σημαντικό ρόλο σε μια σειρά άλλων διαδικασιών:

1. Οξειδωση των λιπαρών οξέων πολύ μακράς αλύσου (very long chain fatty acids, VLCFA) στα περοξεισώματα.
2. Μεταφορά ενεργοποιημένων οργανικών οξέων μέσης και βραχείας αλύσου από τα περοξεισώματα στα μιτοχόνδρια.
3. Επανεστεροποίηση των τριακυλ-γλυκερολών στο ενδοπλασματικό δίκτυο πριν από την έκκριση των VLDL.
4. Ενεργοποίηση της οξειδωσης του πυροσταφυλικού οξέος και των αμινοξέων με διακλαδιζόμενη αλυσό, όπως η βαλίνη, η λευκίνη και η ισολευκίνη. Αυτό είναι πολύ σημαντικό σε ειδικές καταστάσεις όπως η παρατεταμένη νηστεία και η άσκηση.
5. Ενεργοποίηση αερόβιας γλυκόλυσης και διέγερση της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης (PDH).
6. Έχει ρυθμιστική δράση στο κλάσμα ακυλ-CoA/CoA δρώντας ως διαθέσιμη αποθήκη ενεργοποιημένων ακετυλ-ομάδων. Η αναλογία ακυλκαρνιτίνη/καρνιτίνη αντικατοπτρίζει πιστά τον λόγο ακυλ- CoA/CoA. Ο λόγος ακυλ- CoA/CoA είναι σημαντικός γιατί ρυθμίζει τη δραστηριότητα πολλών μιτοχονδριακών ενζύμων που συμμετέχουν στον κύκλο κιτρικού οξέος, τη γλυκονεογένεση, τον κύκλο της ουρίας και την οξείδωση των λιπαρών οξέων. Η αύξηση του ελεύθερου CoA στα μιτοχόνδρια, ενισχύει τη β-οξειδωση και την παραγωγή ενέργειας μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας (127). Ταυτόχρονα η αύξηση της β-οξειδωσης έχει σαν αποτέλεσμα τον περιορισμό της παραγωγής τριγλυκεριδίων με ελάχιστη ή ασήμαντη επίδραση στη χοληστερόλη (128, 129).
7. Καθαρισμός από τις ακυλ-ομάδες. Το σύστημα της τρανσφεράσης της ακυλο-καρνιτίνης αντιδρά με τα βραχείας και μεσαίας αλύσου ακετυλ- CoA και σχηματίζονται ακυλ-καρνιτίνες, που μεταφέρονται έξω από το μιτοχόνδριο. Με το μηχανισμό αυτό αφενός μεν ρυθμίζονται οι ενδοκυττάρειες συγκεντρώσεις ακετύλ- CoA και ελευθέρου CoA και αφετέρου απαλλάσσονται τα κύτταρα από τα τοξικά μόρια του ακετυλ- CoA.
8. Ακυλίωση και από- ακυλίωση μορίων για την επαναδόμηση των φωσφολιπιδίων της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων.
9. Προστασία από την παραγωγή τοξικών μεταβολιτών των λιπαρών οξέων που είναι δυνατόν να καταστρέψουν τις κυτταρικές μεμβράνες (78, 130, 131).
10. Συμμετοχή στην ομοιόσταση των φωσφολιπιδίων και λιπαρών οξέων στους νευρώνες.
11. Σύνθεση και επιμήκυνση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (132, 133).

12. Σταθεροποίηση των μεμβρανών των κυττάρων και των πρωτεϊνών τους.
13. Αναστολή της μετουσίωσης διαλυτών παραγόντων όπως της αμμωνίας (134, 135).
14. Παροχή ενέργειας στα σπερματικά κύτταρα μετά την εκσπερμάτιση. Στη φάση αυτή τα σπερματικά κύτταρα αντλούν όλη τους την ενέργεια από την καύση της γλυκόζης και της φρουκτόζης, των οποίων η οξειδωση έχει την άμεση συσχέτιση με την περιεκτικότητα σε ακυλ-καρνιτίνη.
15. Αντιοξειδωτική και αντιαποπτωτική δράση.

7.6 Ανεπάρκεια, έλλειψη Καρνιτίνης

Η ανεπάρκεια καρνιτίνης μπορεί να είναι κληρονομική ή επίκτητη. Η κληρονομική έλλειψη καρνιτίνης χωρίζεται σε δυο κλινικές οντότητες:

- Συστηματική πρωτοπαθής έλλειψη καρνιτίνης
- Πρωτοπαθής μυϊκή έλλειψη καρνιτίνης

Τα αίτια ανεπάρκειας καρνιτίνης φαίνονται στον πίνακα 7.4

Πίνακας 7.4 Αίτια έλλειψης-ανεπάρκειας καρνιτίνης

<p>Γενετικό έλλειμμα στη σύνθεση καρνιτίνης</p> <p>Διατροφική έλλειψη λυσίνης ή μεθειονίνης ή έλλειψη άλλων παραγόντων που συνδράμουν στη σύνθεση καρνιτίνης όπως ο σίδηρος</p> <p>Δυσασπορόφηση καρνιτίνης από το πεπτικό</p> <p>Αυξημένη απώλεια καρνιτίνης λόγω αυξημένου καταβολισμού, ή βλάβης στη σωληναριακή επαναρόφηση ή λόγω γενετική διαταραχής</p> <p>Διαταραχή στη μεταφορά της καρνιτίνης από τον τόπο σύνθεσης στους ιστούς όπου κυρίως χρησιμοποιείται</p> <p>Νοσήματα: κίρρωση ήπατος, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, οργανικές οξυουρίες, νόσος Alzheimer, AIDS, σπαιμία, καχεξία, χειρουργική επέμβαση, τραύμα, έγκαυμα, θερμοπληξία, ισχαιμία μυοκαρδίου, σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, αιμοκάθαρση, νεφροπάθεια</p> <p>Κακοήθη νοσήματα, χημειοθεραπεία</p> <p>Σακχαρώδης διαβήτης</p> <p>Φυσιολογικό γήρας</p> <p>Κύηση</p> <p>Έντονη φυσική άσκηση</p> <p>Αυξημένες απαιτήσεις καρνιτίνης λόγω δίαιτας υψηλής σε λιπαρά οξέα, λήψης φαρμάκων (βαλπροϊκό οξύ, σαλικυλικό οξύ) και μεταβολικό stress</p>

Η πρωτοπαθής συστηματική έλλειψη καρνιτίνης μπορεί να οφείλεται σε:

1. Διαταραχή στη σύνθεση καρνιτίνης
2. Διαταραχές της ομοιόστασης της καρνιτίνης στο επίπεδο του νεφρού
3. Διαταραχές των μηχανισμών μεταφοράς της καρνιτίνης στο επίπεδο του κυττάρου που επηρεάζουν την πρόσληψη ή την απελευθέρωση της από τους ιστούς.
4. Μεγάλου βαθμού αποδόμηση καρνιτίνης
5. Διαταραχή της απορρόφησης της καρνιτίνης από το έντερο.

Η πρωτοπαθής συστηματική έλλειψη καρνιτίνης σχετίζεται με υποτροπιάζοντα επεισόδια μεταβολικής εγκεφαλοπάθειας, υπογλυκαιμία, υποθρομβιναιμία, υπεραμμωνιαιμία και αυξημένο κορεσμό των ηπατοκυττάρων σε λίπη κατά τη διάρκεια των οξέων επεισοδίων (103).

Το αποτέλεσμα της πρωτοπαθούς μυϊκής έλλειψης της καρνιτίνης είναι η συσσώρευση λιπών στο μυοκάρδιο και στους σκελετικούς μύες, με προοδευτικά αυξανόμενη και τελικά ποικίλου βαθμού μυϊκή αδυναμία, υποτονία και μούλυση καθώς και συσσώρευση λιπών στο ήπαρ με εκδηλώσεις όπως υπερκετοναιμία, υπογλυκαιμία, υπεραμμωνιαιμία και χαμηλό βάρος σώματος (136, 137, 138).

Χαρακτηριστικά χαμηλές παρουσιάζονται οι δραστηριότητες των ηπατικών ένζυμων του κύκλου της ουρίας, οι οποίες οδηγούν σε διαταραχές στη στεροειδογένεση με αποτέλεσμα την υπερκορτιζολαιμία (139, 140). Η συστηματική έλλειψη καρνιτίνης είναι ένα ιδιαίτερα ετερογενές σύνδρομο και ο χρόνος εμφάνισης ή αναγνώρισης της ποικίλει (103), μπορεί να οφείλεται σε ανεπαρκή πρόσληψη, αυξημένες απαιτήσεις ή μεγάλη απώλεια καρνιτίνης (88). Συνήθως στην επίκτητη ανεπάρκεια καρνιτίνης οι εκδηλώσεις αφορούν λειτουργικές ανεπάρκειες οργάνων. Ανάλογα με το όργανο επηρεάζεται συγκεκριμένη μεταβολική οδός. Έτσι στο ήπαρ επηρεάζεται η οξειδωση των ελευθέρων λιπαρών οξέων και η κετογένεση. Στους σκελετικούς μύες αλλάζει η περιεκτικότητά τους σε γλυκογόνο και η αξιοποίηση του ATP. Στην καρδιά επηρεάζεται η ικανότητα να μετατρέπει τον μεταβολισμό από την οξειδωση λιπών σε καύση γλυκόζης.

Παρόλο που το 99% του συνόλου καρνιτίνης βρίσκεται στο εσωτερικό των κυττάρων η σχέση μεταξύ ακυλ-καρνιτίνης με την ελεύθερη καρνιτίνη πλάσματος είναι πολύ ευαίσθητη στις ενδομιτοχονδριακές αλλαγές (87). Τέτοιες μεταβολές συμβαίνουν σε διάφορες καταστάσεις φυσιολογικές και μη. Οι φυσιολογικές καταστάσεις είναι η νηστεία (141, 142), η εγκυμοσύνη (143), το γήρας (144, 145). Παθολογικές καταστάσεις είναι οι διαταραχές του μεταβολισμού όπως οργανικές οξυουρίες (146, 147), καρδιακή ανεπάρκεια (148, 149), ο διαβήτης (87, 150, 151, 152), η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (139, 153), οι απομυελινωτικές νόσοι (154, 155, 156), και κάποιες ιατρογενείς καταστάσεις όπως η χορήγηση βαλπροϊκού ή ζιντοβουλίνης (157).

Ανώμαλη σχέση AC/FC μπορεί να παρατηρηθεί σε όλους τους τύπους κακοηθειών (133). Πιθανά αίτια είναι η μη επαρκής πρόσληψη καρνιτίνης λόγω της διατροφής και η καχεξία αλλά και οι μεταβολικές αλλαγές που συμβαίνουν λόγω της νεοπλασματικής διαδικασίας ή και της χημειοθεραπείας (158). Παρόλο που το 99% του συνόλου καρνιτίνης βρίσκεται ενδοκυττάρια η σχέση μεταξύ της ακύλκαρνιτίνης και ελεύθερης καρνιτίνης ορού είναι πολύ ευαίσθητη στις ενδομιτοχονδριακές μεταβολικές διαταραχές. Σε κατάσταση νηστείας η αυξημένη κετογένεση οδηγεί στην μείωση των επιπέδων ελεύθερης καρνιτίνης ορού με συνοδό διαταραχή στο λόγο ακυλ/ελεύθερη AC/FC (159).

Μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο έδειξαν ότι ο λόγος ακυλ/ελευθερη καρνιτίνη ήταν μεγαλύτερος σε σχέση με υγιείς μάρτυρες ένδειξη ότι αντί γλυκόζης χρησιμοποιείται η οδός οξειδωσης των λιπαρών οξέων προκειμένου να διατηρηθούν οι αποθήκες γλυκαγόννης σαν μηχανισμός προσαρμογής στο παρατεταμένο ενεργειακό έλλειμμα (160). Ο λόγος AC/FC κυμαίνεται από 0,17 στους ασθενείς με λευχαιμία έως 0,30 σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού (141) και είναι ένας δείκτης της μεταβολικής κατάστασης του οργανισμού. Οι διαταραχές στο λόγο AC/FC που συναντούνται στους ασθενείς με καρκίνο μπορεί να οφείλονται σε αντίστοιχες διαταραχές στην παραγωγή, τη χρήση ή την απέκκριση των ακύλκαρνιτινών (161).

7.7 Καρνιτίνη και κακοήθη νοσήματα

Πιθανή συμμετοχή του συστήματος της καρνιτίνης στην πρόκληση ή την επιδείνωση των δυσμεταβολικών μεταβολών που συμβαίνουν στον καρκίνο είχε αρχικά προταθεί από τους Calvani και συνεργάτες (162).

Το σύστημα της καρνιτίνης έχει μελετηθεί σε διαφορετικά πειραματικά και κλινικά μοντέλα καρκίνου. Παρόλο που ακόμα δεν έχει διασαφηνισθεί πλήρως ο ρόλος της και υπάρχουν κάποια κενά στην κατανόηση της συμμετοχής της στα κακοήθη νοσήματα έχει διαπιστωθεί ότι το σύστημα της καρνιτίνης υπόκειται σε σημαντικές μεταβολές.

Διαταραχή στην ρύθμιση και την έκφραση των επιμέρους κλασμάτων της καρνιτίνης έχει διαπιστωθεί ότι πικοίλει σε διαφορετικές μορφές νεοπλασμάτων. Μεμονωμένες μελέτες, σε ασθενείς με καρκίνο έδειξαν ότι υπάρχει δευτεροπαθής έλλειψη καρνιτίνης, η οποία μπορεί να είναι αποτέλεσμα των μεταβολικών αλλαγών που προέρχονται έμμεσα ή άμεσα από την χημειοθεραπεία ή και από την ίδια τη νεοπλασματική διεργασία (163, 164).

Παράλληλα με τις διαταραχές στον μεταβολισμό της καρνιτίνης από τη νόσο και από τη χημειοθεραπεία, στους ασθενείς αυτούς συνυπάρχουν επιπλέον παράμετροι που δυνητικά επηρεάζουν τον μεταβολισμό της. Η ανορεξία και η καχεξία που εμφανίζεται στο 40% των ασθενών με καρκίνο, αποτελούν ανεξάρτητες

καταστάσεις που οδηγούν σε ανεπάρκεια καρνιτίνης (165, 166) αφενός λόγω μειωμένης πρόσληψης και αφετέρου εξαιτίας της επίπτωσης στην ενδογενή σύνθεσή της (167).

Ανεπάρκεια καρνιτίνης οδηγεί σε ελάττωση καύσης των λιπών με πιθανό επακόλουθο ελαττωμένη β-οξειδωση, με συνέπεια την αύξηση της γλυκόλυσης. Η γλυκόλυση τροφοδοτεί ενεργειακά τα καρκινικά κύτταρα και ευνοεί την ανάπτυξη τους (122, 168, 169).

Μελέτη σε επίμυες με κακοήθες σάρκωμα έδειξαν διαφορετικές μεταβολές στους επιμέρους ιστούς που περιλαμβάνουν: έλλειψη του ένζυμου 3-ketoacid- CoA transferase, ανικανότητα χρησιμοποίησης των κετονικών σωμάτων ως ενεργειακού υποστρώματος, με συνοδό μείωση τους στο πλάσμα αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και των τριγλυκεριδίων. Στα λεμφοκύτταρα παρατηρήθηκε αύξηση της δράσης CPT I, II. Ενώ στο ήπαρ η δράση της CPT I δεν παρουσίαζε διαφορές, μειωμένη ήταν η δράση της CPT II. Επίσης παρατηρήθηκαν μειωμένη οξειδωση λιπαρών οξέων, με αύξηση της εστεροποίησης τους, αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, τριγλυκεριδίων. Επίσης διαπιστώθηκαν αύξηση της γλυκονεογένεσης, και της γλυκογονόλυσης και μείωση της κετονογένεσης και των κετονικών σωμάτων.

Σε περισσότερες μελέτες μια σειρά από μεταβολές έχουν διαπιστωθεί στην έκφραση αλλά και τη δράση της CPT τόσο στους καρκινικούς όσο και στους υγιείς ιστούς (158).

Παρόλο που δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την βιοσύνθεση της καρνιτίνης στους ασθενείς με καρκίνο, φαίνεται ότι η μεταφορά της είναι επηρεασμένη (133). Η Na-ιοντοεξαρτώμενη OCTN2 μεταφορέας καρνιτίνης παρουσιάζεται έντονα στα καρκινικά κύτταρα όπως στο μελάνωμα, καρκίνο του πνεύμονα, καρκίνο παχέος εντέρου, χρόνια μυελογενή λευχαιμία και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (170).

Επιπλέον σε αρκετές μελέτες έχει βρεθεί ότι υπάρχει διαταραχή στο λόγο ακυλ/ ελεύθερη καρνιτίνη γεγονός που υποδεικνύει ότι η μεταβολική διαταραχή που υπάρχει πιθανά εκτείνεται σε όλο τον οργανισμό (133, 158, 170).

7.8 Καρνιτίνη και χημειοθεραπεία

Λίγα είναι γνωστά όσον αφορά την ρύθμιση του συστήματος της καρνιτίνης σε σχέση με τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, ωστόσο τα τελευταία χρόνια πειραματικά και κλινικά ευρήματα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι αρκετοί απ' αυτούς τους παράγοντες παρεμβαίνουν και επηρεάζουν το σύστημα της καρνιτίνης. Πρότυπα χημειοθεραπευτικών που επηρεάζουν το σύστημα της καρνιτίνης είναι η ιφωσφαμίδη, η πλατίνα, και οι ανθρακυκλίνες. Μετά την θεραπεία με ιφωσφαμίδη μια δυσλειτουργία του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος έχει παρατηρηθεί και δεν έχει συσχετισθεί τόσο με τις αντικαρκινικές ιδιότητες

του φαρμάκου όσο με την ενδογενή τοξικότητα της. Η μεταβολική οδός της ιφωσφαμίδης οδηγεί στο σχηματισμό χλωρο-ασετυλ-CoA με συνοδό πτώση των επιπέδων CoASH ενός απαραίτητου ενεργοποιητή στα περισσότερα συστήματα παραγωγής ενέργειας (κύκλος τρικαρβοξυλικού οξέος, οξείδωση λιπαρών οξέων). Η καρνιτίνη ως γνωστό αποτοξινώνει τις περιττές συγκεντρώσεις -CoA μέσω της σύνθεσης ακυλ-καρνιτινών και συνοδό απελευθέρωση του ελεύθερου CoA.

Η ύπαρξη χλωρο-ασετυλ-CoA μετά την θεραπεία με ιφωσφαμίδα έχει διαπιστωθεί στα ούρα. Συσώρευση χλωρο-ασετυλ-CoA είναι υπεύθυνη για την νεφροτοξικότητα αλλά και νευροτοξικότητα που συναντάται μετά την χορήγηση ιφωσφαμίδης (158, 171, 172). Αυτή η αποτοξίνωση οδηγεί σε μια αυξημένη απέκκριση της καρνιτίνης από τους νεφρούς με αποτέλεσμα την ανεπάρκεια της.

Η σισπλατίνη είναι ένα δισθενές, ανόργανο, υδατοδιαλυτό σύμπλεγμα που περιέχει πλατίνα και προκαλεί μείωση της νεφρικής διήθησης και καταστροφή των νεφρικών σωληναρίων. Στους ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με σισπλατίνη έχει παρατηρηθεί μια αύξηση της απέκκρισης της καρνιτίνης πιθανά εξαιτίας της μειωμένης επαναρόφησης της από τους νεφρούς (173).

Σε μια πρόσφατη μελέτη ακετυ-L-καρνιτίνη φάνηκε αποτελεσματική στην προαγωγή της αντινεοπλασματικής δράσης των ενώσεων πλατίνας σε επιθετικούς p53 όγκους (174).

Η ανδριαμυκίνη (Doxorubicin) ένα ανθρακυκλικό αντιβιοτικό είναι από τους πιο σημαντικούς αντινεοπλασματικούς παράγοντες. Το σύστημα καρνιτίνης φαίνεται να επηρεάζεται σοβαρά από τη θεραπεία με ανδριαμυκίνη. Η συγκεντρώσεις της ελεύθερης καρνιτίνης και των μακριών και κοντών αλύσων ακυλ-καρνιτινών στην καρδιά είναι μειωμένες ενώ οι μακριάς αλύσου ακυλ-CoA καρνιτίνες αυξάνονται (175). Συνοδές μεταβολικές αλλαγές είναι η μειωμένη οξείδωση των λιπαρών οξέων (176) Αυτές οι αλλαγές φαίνεται να βελτιώνονται με την χορήγηση καρνιτίνης (158).

Οι παρενέργειες της χημειοθεραπείας όπως η ναυτία, οι έμετοι αλλά και η ανορεξία πιθανά συντελούν στη μειωμένη πρόσληψη της καρνιτίνης μέσω της τροφής αλλά και οι βλεννογονιτίδες που συχνά συναντιούνται με τη χορήγηση της μεθοτρεξάτης πιθανά συμβάλλουν στη μειωμένη απορρόφηση της.

Ωστόσο σε μελέτες σε χορτοφάγους που έχουν μειωμένη πρόσληψη καρνιτίνης μέσω της τροφής βρέθηκε ότι αυξάνεται η ενδογενής βιοσύνθεση της καρνιτίνης κι έτσι διατηρείται η ισορροπία στην ομοιόσταση της (78). Η ανεπάρκεια καρνιτίνης που έχει βρεθεί σε ασθενείς με καρκίνο πιθανά να οφείλεται σε κάποιες διαταραχές στη βιοσύνθεση της. Τέλος η νεφροτοξικότητα που πολλά από τα αντικαρκινικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν μπορεί να ευθύνεται για την αυξημένη απέκκριση της από τους νεφρούς σ' αυτούς τους ασθενείς. Η ανεπάρκεια καρνιτίνης στους ασθενείς με καρκίνο μπορεί να οφείλεται και στη συνύπαρξη όλων των παραπάνω παραγόντων.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ο μεταβολισμός της Καρνιτίνης και αλλαγές στον ενδιάμεσο μεταβολισμό παιδιών με οξεία λευχαιμία

Σκοπός

Η καρνιτίνη είναι ένας βασικός μεταβολίτης για τη μεταφορά των λιπαρών οξέων μακριάς αλύσου μέσω της μιτοχονδριακής μεμβράνης στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων όπου διασπώνται μέσω της β-οξειδωσης (100).

Δίπλα στον πρωταρχικό της ρόλο η καρνιτίνη επίσης είναι υπεύθυνη για την ρύθμιση της αποβολής των πιθανών acyl-CoA τοξικών μεταβολιτών ρυθμίζοντας το λόγο acyl-CoA/ CoA (184). Τέλος ρυθμίζει την δράση πολλών μιτοχονδριακών ενζύμων που εμπλέκονται στον κύκλο του κιτρικού οξέος, στην γλυκονεογένεση, στον κύκλο της ουρίας και στην οξειδωση των λιπαρών οξέων (177).

Στους ασθενείς με νεοπλασίες το σύστημα της καρνιτίνης είναι διαταραγμένο τόσο στον νεοπλασματικό όσο και στους φυσιολογικούς ιστούς. Είναι γνωστό ότι τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσονται αντλώντας ενέργεια από την γλυκόλυση (177, 178). Ένας από τους αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού ενάντια σ αυτή την διαδικασία είναι πιθανά η καταστολή της γλυκόλυσης με επακόλουθο μείωση της παραγωγής ενέργειας μέσω της β-οξειδωσης.

Η ανεπάρκεια καρνιτίνης φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της αυξημένης κατανάλωσης της μέσω της β-οξειδωσης. Η β-οξειδωση φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο για τους ιστούς που έχουν προσβληθεί από τον καρκίνο (122, 179).

Η επιθετική πολυπαραγοντική θεραπεία ίσως είναι και αυτή άμεσα ή έμμεσα υπεύθυνη για τις μεταβολικές αλλαγές του συστήματος της καρνιτίνης που παρατηρούνται στους ασθενείς με νεοπλασίες (163), αλλά και η ίδια η νεοπλασματική διεργασία ευθύνεται για τις μεταβολικές διαταραχές (180, 181)

Σε κάποια μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο παρατηρήθηκε μείωση των αρχικά φυσιολογικών επιπέδων της καρνιτίνης μετά τους τρεις μήνες χημειοθεραπείας. Η καχεξία λόγω της νόσου δεν μπορεί να εξηγήσει από μόνη της αυτή την μείωση (163).

Στην πρόσφατη προσιτή διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν μελέτες σε παιδιά με νεοπλασίες που να ερευνούν τις μεταβολές στο σύστημα της καρνιτίνης, τι ευθύνεται για τις μεταβολές αυτές, αν οι όποιες μεταβολές είναι μόνιμες ή διορθώνονται μετά το τέλος της χημειοθεραπείας και ποιες είναι οι επιπτώσεις τους στην ανάπτυξη των παιδιών.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό να απαντήσει τα παραπάνω ερωτήματα.

Η μελέτη διεξήχθη στην Παιδιατρική Κλινική Αιματολογίας Ογκολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 40 παιδιά με Οξεία Λεμφοβλαστική και Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία κατά το χρονικό διάστημα από 1996-2004.

Οι παραπάνω ασθενείς μελετήθηκαν διαχρονικά σε 4 φάσεις της νόσου. Η φάση Α συμπίπτει με την διάγνωση της λευχαιμίας, η φάση Β περίπου 1 χρόνο μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας (πιο εντατική φάση θεραπείας με πολυπαραγοντική χημειοθεραπεία), η φάση C που συμπίπτει με το τέλος της χημειοθεραπείας και η φάση D κάποιο χρονικό διάστημα (8,8 μήνες έως 48.8 μήνες) μετά το τέλος της χημειοθεραπείας.

Σε κάθε μία από τις φάσεις αυτές μελετήθηκαν οι τιμές της καρνιτίνης και των κλασμάτων της στον ορό των ασθενών επίσης εκτιμήθηκε και ο λόγος (AC)/ (FC) σε κάθε φάση της μελέτης. Σύγκριση των τιμών των ασθενών έγινε τόσο με τις φυσιολογικές για την ηλικία τους τιμές ανά φάση αλλά και με τιμές μαρτύρων από την ίδια γεωγραφική περιοχή από την μελέτη (182).

Για την καλύτερη αξιολόγηση των τιμών της καρνιτίνης ελεύθερης και ολικής χρησιμοποιήθηκε μια κλίμακα χαρακτηρισμού των τιμών αυτών σε σχέση με τις φυσιολογικές για την ηλικία τους τιμές. Έτσι προέκυψαν τρεις ομάδες χαρακτηρισμού ομάδα 1= τιμές < φυσιολογικού για την ηλικία, ομάδα 2 = φυσιολογικές τιμές για την ηλικία και ομάδα 3=τιμές >φυσιολογικού για την ηλικία των ασθενών.

Επίσης για την καλύτερη μελέτη των μεταβολών των τιμών της καρνιτίνης σε σχέση με την ηλικία, μελετήθηκαν ξεχωριστά σε τρεις ηλικιακές ομάδες σύμφωνα με τη διαφοροποίηση του εύρους φυσιολογικών τιμών καρνιτίνης ανάλογα με την ηλικία. Οι ομάδες αυτές ήταν: ομάδα 1 παιδιά ηλικίας 1-6 χρόνια, ομάδα 2 ηλικίας 6-10 χρόνια και ομάδα 3 ηλικίας 10-19 χρόνια.

Έγινε σύγκριση επίσης των τιμών κάθε ασθενούς ανά φάση της μελέτης για να εκτιμηθούν οι μεταβολές στο καθένα σε σχέση με το πέρασμα του χρόνου και τη φάση νόσου.

Μελετήθηκε επίσης και το χρονικό διάστημα μετά το τέλος της χημειοθεραπείας και η επίδραση του χρόνου στην μεταβολή των τιμών της καρνιτίνης.

Παράλληλα εκτιμήθηκαν σε κάθε φάση σωματομετρικοί παράγοντες όπως το βάρος, το ύψος, ο BMI, και υπολογίσθηκαν τα z-scores των ασθενών ενώ καταγράφηκαν το φύλο, η ηλικία, η ομάδα κινδύνου σύμφωνα με τα προγνωστικά κριτήρια BFM για την λευχαιμία στα παιδιά.

Συνεκτιμήθηκαν επίσης βιοχημικοί και αιματολογικοί δείκτες ανα φάση.

Μελετήθηκαν οι τιμές της αλανίνης, οι τιμές του γαλακτικού οξέος και των ελεύθερων λιπαρών οξέων για να κατανοηθούν επαρκέστερα τα αίτια των διαταραχών στο σύστημα της καρνιτίνης. Οι παράγοντες αυτοί εκτιμήθηκαν σε τρεις φάσεις της νόσου στη φάση Α που συμπίπτει με την διάγνωση της λευχαιμίας στη φάση C που συμπίπτει με το τέλος της χημειοθεραπείας και στη φάση D κάποιο χρονικό διάστημα μετά το τέλος της χημειοθεραπείας. Έγινε σύγκριση αυτών των τιμών μεταξύ των φάσεων αλλά και σε σχέση με τις μεταβολές της καρνιτίνης και των κλασμάτων της σε σχέση με της αντίστοιχες μεταβολές των παραπάνω τιμών.

Τα δείγματα αίματος τοποθετούνταν στα αντίστοιχα φιαλίδια και γινόταν φυγοκέντρηση 30-60 λεπτά μετά την συλλογή τους. Έπειτα τοποθετούνταν σε βαθιά κατάψυξη $-80C^{\circ}$ έως την ημερομηνία τελικού προσδιορισμού των παραπάνω παραγόντων. Οι τιμές της αιμοσφαιρίνης και των βιοχημικών παραμέτρων προσδιορίζονταν στα εργαστήρια του νοσοκομείου.

Οι αιμοληψίες για όλους τους ασθενείς γίνονταν στα πλαίσια των αιμοληψιών λόγω της νόσου (διάγνωση, θεραπεία, παρακολούθηση). Οι γονείς και οι ασθενείς ενημερώθηκαν για την μελέτη και ελήφθη η συγκατάθεσή τους για τη συλλογή των δειγμάτων (3 ml περιφερικού αίματος/ασθενή στις 4 φάσεις της μελέτης) και τον προσδιορισμό των παραπάνω παραγόντων.

1. Μέτρηση των σωματομετρικών δεικτών

Η μέτρηση των σωματομετρικών παραμέτρων έγινε με τη χρησιμοποίηση της ζυγαριάς και σταδίου SECA. Οι μετρήσεις γίνονταν από έμπειρο προσωπικό της κλινικής με καθορισμένη τεχνική (πρωινή ώρα, με αφαίρεση ρούχων, παπουτσιών).

Ο δείκτης μάζας σώματος BMI υπολογίσθηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο ($BMI = BΣ/MΣ^2$). Τα z-score για όλες τις παραμέτρους, βάρος, ύψος, BMI υπολογίσθηκαν με τον τύπο ($z\text{-score} = \chi - \mu / \sigma$) χ = τιμή του ασθενούς, μ = μέση τιμή της εξεταζόμενης παραμέτρου για την ηλικία του ασθενούς, σ = σταθερή απόκλιση $= \sqrt{\mu/2}$.

Ως μέσες τιμές για το βάρος και το ύψος ανά ηλικία χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές από τις εθνικές καμπύλες ανάπτυξης και ως μέσες τιμές για το δείκτη μάζας σώματος χρησιμοποιήθηκαν καμπύλες ανάπτυξης παιδιών της Κρήτης.

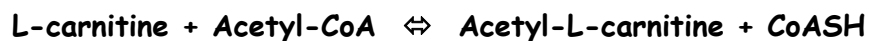
2. Μέτρηση καρνιτίνης και των εστέρων της

Για τον προσδιορισμό της καρνιτίνης και των εστέρων της χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος των Mc Garry και Foster DW (1983) τροποποιημένη από τους Bohles HJ, Evangelίου A et al. (1990). Το πειραματικό μέρος διεξήχθη στο Εργαστήριο Μεταβολικών Νοσημάτων, στον Τομέα Μητέρας -Παιδιού του Πανεπιστημίου Κρήτης με υπεύθυνο τον Κο Ευαγγελίου. Οι μετρήσεις του ραδιενεργού άνθρακα έγιναν στο τμήμα Βιολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Τα δείγματα που προορίζονταν για τη μέτρηση αυτή διατηρήθηκαν σε θερμοκρασία -80°C .

Η μέθοδος στηρίζεται σε ραδιοενζυμικές αντιδράσεις και έχει ως αρχή την εξής αντίδραση μεταβολισμού του οργανισμού:

CAT



Η L- καρνιτίνη αντιδρά με το ακετυλοσυνένζυμο Α (**Acetyl-CoA**) και παράγεται ακετυλο-L - καρνιτίνη (**Acetyl-L-carnitine**) και θειολεστέρας του συνενζύμου Α (**CoASH**). Η αντίδραση αυτή καταλύεται από το ένζυμο ακυλο-μεταφοράση της καρνιτίνης (*Carnitine acyl transferase, CAT*). Η όλη μέθοδος βασίζεται στην προσθήκη ραδιενεργού $[1-^{14}\text{C}]$ Acetyl-CoA ο οποίος αντιδρά με την ελεύθερη καρνιτίνη των δειγμάτων μετά την προσθήκη της *CAT*. Ακολουθεί η προσθήκη του Ν-αιθυλμαλεμιδίου (*N-ethylmaleimide, NEM*) που αντιδρά με το *CoASH*. Έτσι η ελεύθερη L-καρνιτίνη που μετατρέπεται όλη σε $[1-^{14}\text{C}]$ ακετύλο- L-καρνιτίνη μπορεί να μετρηθεί σε ειδικό μετρητή β-ακτινοβολίας όπου η ενσωμάτωση ραδιενεργού ακετυλομάδας εκφράζεται σε κρούσεις ανά λεπτό. Με την παραπάνω διαδικασία μετράται η ελεύθερη καρνιτίνη. Για να προσδιοριστεί και η ολική καρνιτίνη των δειγμάτων πρέπει να ακολουθηθεί η διαδικασία της αλκαλικής υδρόλυσης.

Αλκαλική υδρόλυση: η καρνιτίνη βρίσκεται στον οργανισμό και με τη μορφή της ακετυλιωμένης καρνιτίνης. Γι αυτό πρέπει να μετρηθεί και η ποσότητα της ακυλιωμένης καρνιτίνης ώστε τελικά να υπολογισθεί η ακριβής ποσότητα της ολικής καρνιτίνης. Από τη διαφορά ολικής-ελεύθερη προκύπτει η ακυλιωμένη καρνιτίνη.

Διαλύματα:

Hepes (Sigma USA)

[N-(2-hydroxyethyl)piperazine-N-(2-ethanesulfonic acid)]
Διάλυμα 0.48M σε H₂O
Ρυθμίση του pH=7.4

N-ethylmaleimide (sigma USA)

Διάλυμα 4μL σε H₂O
Ρυθμίση του pH=7.4

Ραδιενεργό Acetyl CoA

CAT (carnitine acyl transferase) από pigeon breast muscle

Διάλυμα Charcoal

Charcoal	8gr
Ethanol (Merck Germany)	109 ml
Ορθοφωσφορικό	8,5 ml
Nanopure H ₂ O	2,5ml

KOH (Merck Germany)

Tris (Merck Germany)

HCL (Merck Germany)

BCS Σπινθηροβόλο διάλυμα (biodegradable Counting Scintillant) (Amersham International plc)

Ραδιενεργός μετρητής

Scintilations 20ml (Sarsted Germany)

Περιγραφή μέθοδου

Μετά την απόψυξη των δειγμάτων 50 μL δείγματος τοποθετήθηκαν σε κάθε 15αρι δοκιμαστικό σωλήνα. Ακολούθησε προσθήκη 500 μL Hepes και στη συνέχεια 500 μL NEM και έγινε ελαφρά ανάδυσση. Μετά προστέθηκαν σε κάθε δοκιμαστικό σωλήνα 50 μL από το ραδιενεργό acetyl-CoA. Τέλος έγινε προσθήκη 5 μL από το ένζυμο CAT.

Ακολούθησε επώαση των δειγμάτων για 45 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.

Παράλληλα με τη μέτρηση της ελεύθερης καρνιτίνης που περιγράφηκε πριν για τον υπολογισμό της ολικής καρνιτίνης ακολουθήθηκε η διαδικασία της αλκαλικής υδρόλυσης:

Σε κάθε δοκιμαστικό σωλήνα με 50 μL δείγματος και προστέθηκαν 100 μL Tris, μετά ακολούθησε προσθήκη 50 μL KOH και επώαση των δειγμάτων για 45 λεπτά σε θερμοκρασία 50 $^{\circ}\text{C}$. Η επώαση έγινε σε αναδευόμενο υδατόλουτρο.

Όταν τελειώσει ο χρόνος επώασης προστέθηκαν 15 μL HCL για να ρυθμιστεί το pH. Στη συνέχεια ακολουθήθηκε η διαδικασία που πραγματοποιήθηκε για τη μέτρηση της ελεύθερης καρνιτίνης.

Μετά τα 45 λεπτά της επώασης σε θερμοκρασία δωματίου, προστέθηκαν σε κάθε σωληνάκι 800 μL διαλύματος Charcoal και έγινε ελαφρά ανάδευση του περιεχόμενου για 2 λεπτά. Στη συνέχεια τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν στις 5000 rpm για 5 λεπτά και 500 μL από το υπερκείμενο προστέθηκαν σε 10 mL σπινθηριστικού διαλύματος (BCS).

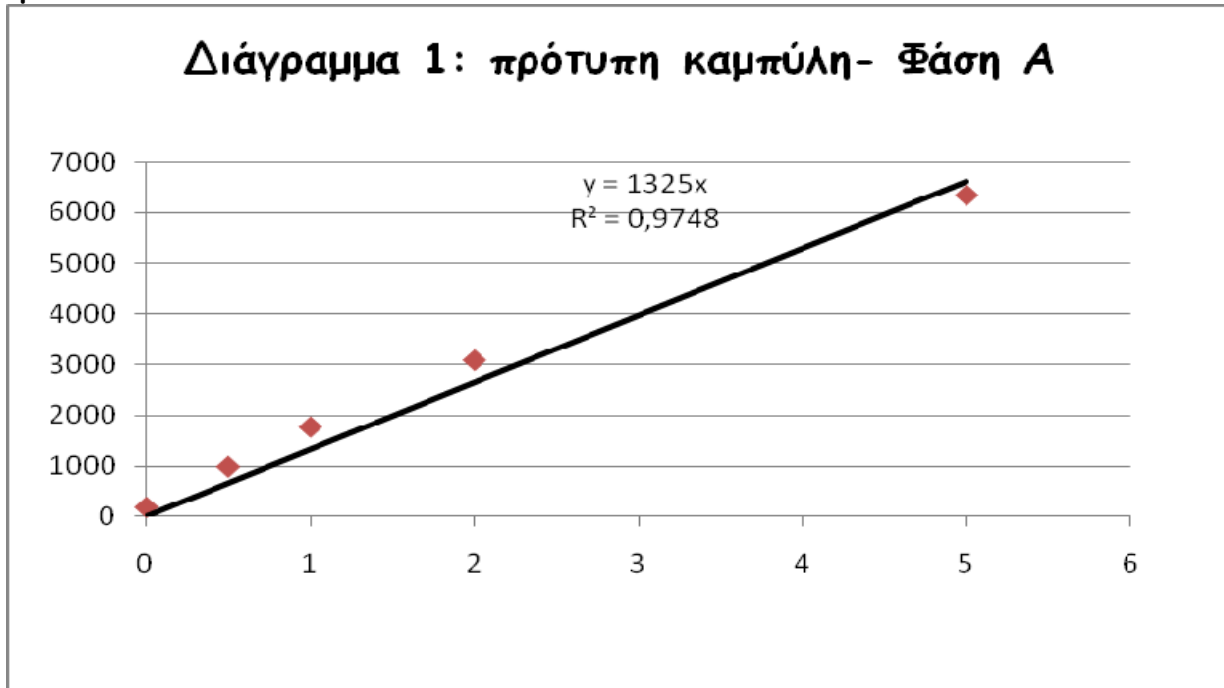
Ακολούθησε μέτρηση των δειγμάτων στον ραδιενεργό μετρητή όπου η ενσωμάτωση του ραδιενεργού ακετυλ- CoA εκφράζεται σε κρούσεις / λεπτό (c.p.m.)

Η συγκέντρωση της καρνιτίνης υπολογίστηκε με τη βοήθεια της πρότυπης καμπύλης (διάγραμμα 1, 2, 3, 4) ανά φάση αντίστοιχα. Η κάθε καμπύλη ανά φάση σχεδιάστηκε σύμφωνα με τις τιμές που μας έδωσαν καθορισμένες συγκεντρώσεις L-καρνιτίνης όπως φαίνονται στον πίνακα 1 σε κάθε φάση.

Πίνακας 1 Σχεδιασμός πρότυπης καμπύλης για τον υπολογισμό συγκεντρώσεων καρνιτίνης

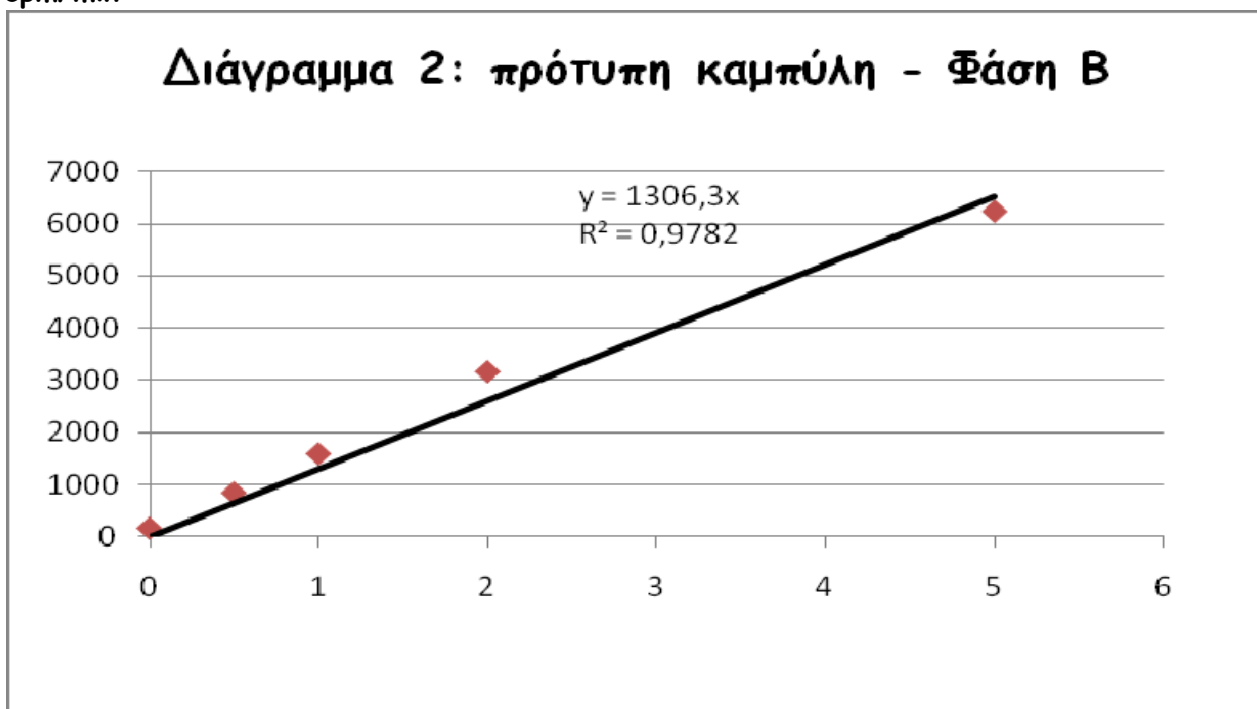
Συγκεντρώσεις καρνιτίνης σε $\mu\text{mol/L}$	Σύσταση διαλύματος	κρούσεις ραδιενεργού ¹⁴ C (c.p.m.)/λεπτό	κρούσεις ραδιενεργού ¹⁴ C (c.p.m.)/λεπτό	κρούσεις ραδιενεργού ¹⁴ C (c.p.m.)/λεπτό	κρούσεις ραδιενεργού ¹⁴ C (c.p.m.)/λεπτό
		Φάση A	Φάση B	Φάση C	Φάση D
0	50 μL H ₂ O	177	150	200	210
0.5	5 μL καρνιτίνη + 45 μL H ₂ O	980	830	990	780
1	10 μL καρνιτίνη + 40 μL H ₂ O	1761	1580	1680	1410
2	20 μL καρνιτίνη + 30 μL H ₂ O	3075	3160	3200	2340
5	50 μL καρνιτίνη	6336	6240	6600	5130

cpm/min



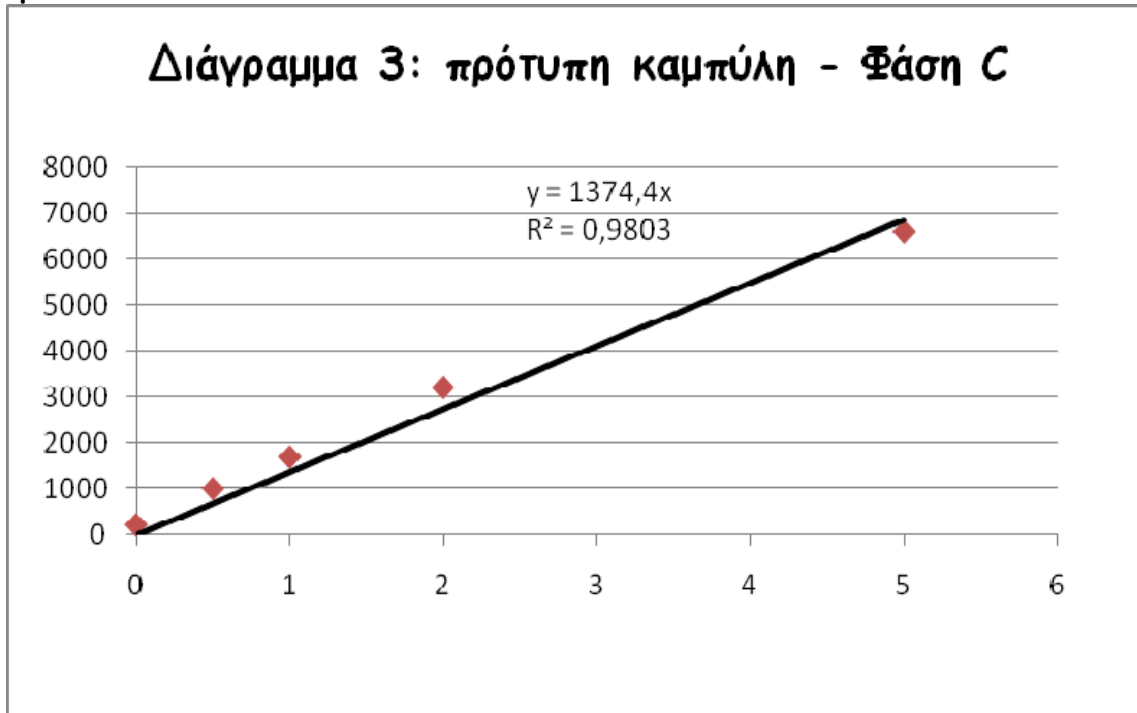
L-καρνιτίνη μmol/L

cpm/min



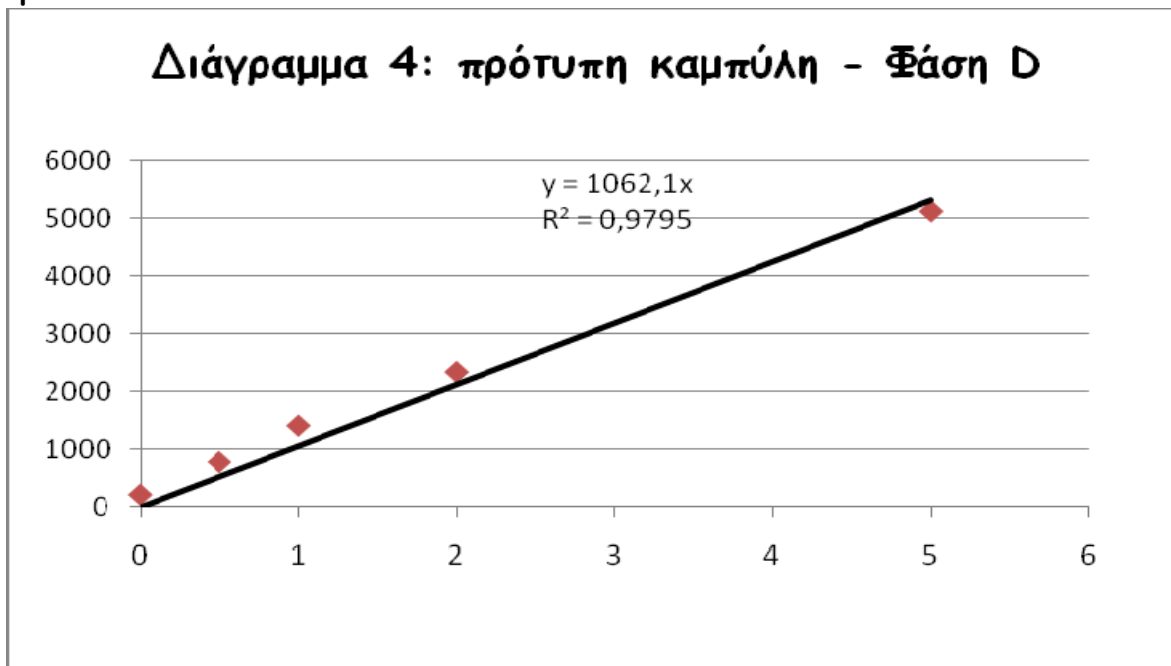
L-καρνιτίνη μmol/L

cpm/ min



L-καρνιτίνη μmol/L

cpm/ min



L-καρνιτίνη μmol/L

Με τις προηγούμενες αντιδράσεις μετρήθηκαν η ελεύθερη και ολική καρνιτίνη. Η διαφορά των τιμών μεταξύ ελεύθερης και ολικής προσδιορίζει τα επίπεδα της ακύλ καρνιτίνης.

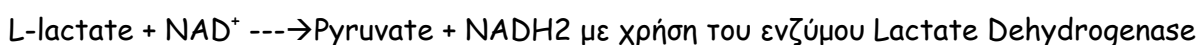
Για τον προσδιορισμό και των επιμέρους ακυλομάδων της καρνιτίνης χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ηλεκτροσκόπιου - φασματομετρίας μαζών (*electrospray tandem mass spectrometry*) (184). Μετρήθηκαν η ελεύθερη, η ολική καρνιτίνη καθώς και οι βραχείας, μέσης και μακράς αλύσου ακυλ καρνιτίνες. Επίσης υπολογίσθηκε και ο λόγος ακυλ/ελεύθερη καρνιτίνη.

3. Μέτρηση αλανίνης

Για τον προσδιορισμό της αλανίνης χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος υγρής χρωματογραφίας και ιοντοανταλλαγής (HPLC, *Ion exchange chromatography*) σε αναλυτή αμινοξέων HITACHI L 8900. Ο ποσοτικός προσδιορισμός πραγματοποιήθηκε μετά από παραγογοποίηση των ελεύθερων αμινοξέων με νινυδρίνη και ανίχνευση σε 2 μήκη κύματος (570nm και 440 nm) (185).

4. Μέτρηση γαλακτικού οξέος

Η μέτρηση του γαλακτικού οξέος πραγματοποιήθηκε με φωτομετρική μέθοδο που βασίζεται στην αντίδραση :



(186)

5. Μέτρηση ελεύθερων λιπαρών οξέων

Ο ποσοτικός προσδιορισμός των ελεύθερων και 3-υδροξυ λιπαρών οξέων με ανθρακική αλυσίδα από 8-18 άτομα άνθρακα (C8-C18) έγινε με αεριοχρωματογραφία- φασματομετρία μαζών ηλεκτρονιακού ιονισμού και μέθοδο εκλεκτικού προσδιορισμού θραύσματος (*selective ion monitoring*).

Το σύστημα της αεριοχρωματογραφίας που χρησιμοποιήθηκε ήταν GC Agilent 7890A και MSD 5973N . Για το διαχωρισμό χρησιμοποιήθηκε στήλη αεριοχρωματογραφίας HP-5MS 30m x 0.2mm x 250μ (187, 188)

Τα ελευθερα λιπαρά οξέα παρελήφθησαν από όξινο διάλυμμα πλάσματος με οξειικό αιθυλεστέρα και στη συνέχεια μετετράπηκαν σε τριμεθυλοσιλυλο-παράγωγα για τη διενέργεια της αεριοχρωματογραφικής ανάλυσης.

6. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία έγινε με το πρόγραμμα SPSS 15.0

Σε κάθε περίπτωση το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας που χρησιμοποιήθηκε ήταν το 0,05 με ενδεχόμενο ποσοστό λάθους 5%.

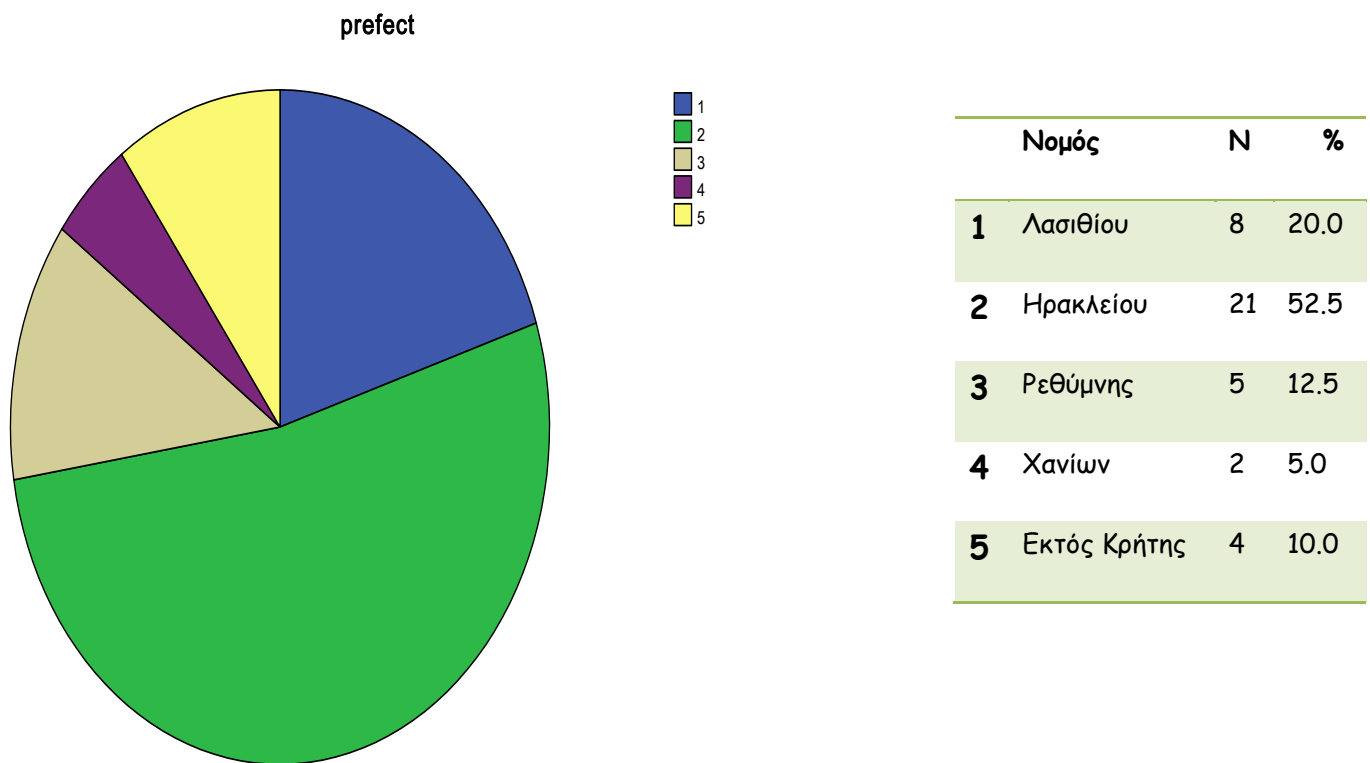
Οι στατιστικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν είναι οι εξής:

- 1) t-test για ανεξάρτητα δείγματα για σύγκριση ζευγών μέσων τιμών των μεταβλητών
- 2) Η δοκιμασία ANOVA για σύγκριση των μέσων τιμών για περισσότερο από δύο μεταβλητές
- 3) Η δοκιμασία χ^2 για την εύρεση της σχέσης μεταξύ δύο κατηγορικών μεταβλητών
- 4) Η συσχέτιση Pearson για την εύρεση συσχετίσεων μεταξύ δύο ποσοτικών μεταβλητών
- 5) Η δοκιμασία Spearman (μη παραμετρική) σε περίπτωση συσχετίσεων μεταξύ δύο μεταβλητών εκ των οποίων η μία ήταν τακτική.

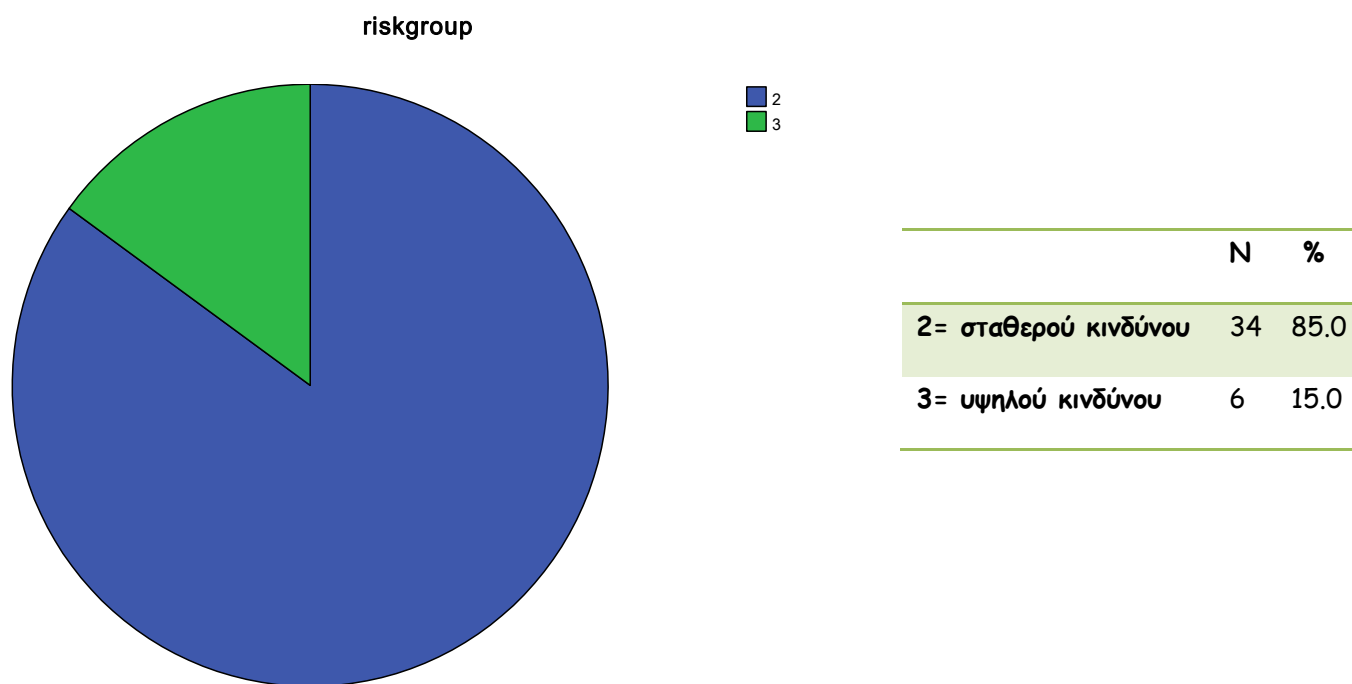
Αποτελέσματα

Ασθενείς:

Τα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στα γραφήματα 2.1, και 2.2 και στον πίνακα 2.1 (αρχείο word patients)



Γράφημα 2.1 Νομός προέλευσης ασθενών



Γράφημα 2.2 ομάδες κινδύνου ασθενών

Μάρτυρες:

Οι μάρτυρες ήταν 30 παιδιά από την περιοχή της Κρήτης, η ηλικία τους κυμαίνονταν από 5-18 έτη (mean $11,86 \pm 4,057$) έτη. Οι τιμές της ελεύθερης καρνιτίνης ήταν $37,9 \mu\text{mol/L} \pm 5,121$ (28-46), οι τιμές της ολικής καρνιτίνης ήταν $46 \mu\text{mol/L} \pm 6,533$ (35-58) και ο λόγος ακυλιωμένης προς ελεύθερη καρνιτίνη ήταν (ratio acyl/free) $0,215 \pm 0,575$.

Οι τιμές της ακυλιωμένης, ελεύθερης, και ολικής καρνιτίνης και του λόγου ακυλ/ελεύθερη των ασθενών αλλά και των μαρτύρων φαίνονται στον πίνακα 2.2

	N	Ηλικία έτη	Ελεύθερη Καρνιτίνη μmol/L	Ολική Καρνιτίνη μmol/L	Ratio acyl/free
Φάση A	40	6.3 \pm 3.912 (2,02 - 16,39)	45.6 \pm 18.031 (18.8-100.6)	54.1 \pm 22.961 (22.2-142)	0.188 \pm 0.128 (0.073-0.674)
Φάση B	39	7.2 \pm 3.832 (2.9 - 17.1)	36.2 \pm 17.872 (2.6-115.8)	43.1 \pm 18.942 (5-124.5)	0.229 \pm 0.160 (0.052-0.894)
Φάση C	38	8.7 \pm 3.467 (3.8 - 17.6)	40.2 \pm 12.582 (24.3-76.6)	48.7 \pm 13.711 (28.9-85.9)	0.208 \pm 0.104 (0.094-0.615)
Φάση D	32	10.9 \pm 3.412 (6.7- 18.9)	42.9 \pm 8.077 (27.2-65)	51.6 \pm 12.995 (33.7-107.7)	0.197 \pm 0.981 (0.114-0.656)
Μάρτυρες	30	11.86 \pm 4.057 (5-18 έτη)	37.9 \pm 5.121 (28-46)	46 \pm 6.533 (35-58)	0.215 \pm 0.575 (0.108-0.330)

Πίνακας 2.2 Οι τιμές της ακυλιωμένης, ελεύθερης, και ολικής καρνιτίνης και του λόγου ακυλ/ελεύθερη των ασθενών & μαρτύρων

Οι μέσες τιμές όλων των μεταβλητών ανά φάση φαίνονται στον πίνακα 2.3

Carnitines	Phase A	Phase B	Phase C	Phase D
C2	5.334 ± 5.123	4.548 ± 3.206	5.193±2.241	6.001±6.078
C3	0.459 ± 0.348	0.262±0.227	0.340±0.182	0.395±0.149
C4	0.252±0.270	0.192 ±0.297	0.175±0.084	0.222±0.101
C5:1	0.034 ±0.110	0.013±0. 010	0.015±0.008	0.022±0.012
C5	0.156 ±0.180	0.094±0.099	0.146±0.071	0.184±0.112
C4-3OH	0.074 ± 0.144	0.048±0.058	0.046±0.070	0.045±0.113
C6	0.082 ±0.163	0.052±0.038	0.060±0.037	0.055±0.026
C5OH	0.065 ±0.153	0.029±0.021	0.032±0.020	0.033±.0120
C8	0.118 ±0.195	0.103±0.089	0.129±0.134	0.120±0.067
C3 DC	0.058 ±0.156	0.033±0.019	0.038±0.020	0.044±0.021
C10:1	0.119 ±0.201	0.084±0.066	0.102±0.074	0.137±0.070
C10	0.167 ±0.230	0.141±0.114	0.195±0.197	0.200±0.141
C4 DC	0.020 ±0 .012	0.020±0.010	0.023±0.012	0.026±0.011
C5 DC	0.057±0.150	0.030±0.015	0.034±0.018	0.042±0.018
C12:1	0.106±0.166	0.073±0.047	0.096±0.075	0.095±0.052
C12	0.096 ±0.182	0.062±0.039	0.079±0.053	0.082±0.044
C6 DC	0.047 ±0.163	0.019±0.010	0.020±0.053	0.024±0.014
C12:1OH	0.053±0.141	0.029±0.021	0.033±0.039	0.035±0.023
C12OH	0.048 ±0.151	0.025±0.024	0.022±0.013	0.026±0.010
C53M3OH DC	0.028±0.130	0.009±0.007	0.009±0.008	0.009±0.005
C14:2	0.072 ±0.130	0.043±0.026	0.055±0.047	0.062±0.037
C14:1	0.136±0.191	0.098±0.072	0.142±0.135	0.115±0.081
C14	0.063 ±0.063	0.059±0.038	0.051±0.029	0.052±0.023
C8 DC	0.029±0.075	0.017±0.011	0.019±0.014	0.016±0.016
C14:1OH	0.041±0.089	0.027±0.016	0.030±0.018	0.024±0.013
C14OH	0.031±0.075	0.019±0.010	0.018±0.015	0.016±0.009
C16:1	0.057±0.089	0.053±0.035	0.055±0.035	0.035±0.021
C16	0.154±0.115	0.187±0.086	0.170±0.074	0.139±0.081
C10 DC	0.034 ±0.102	0.023±0.015	0.022±0.016	0.023±0.015
C16:1OH	0.032±0.082	0.020±0.012	0.020±0.012	0.017±0.009
C16OH	0.044±0.139	0.018±0.022	0.016±0.009	0.018±0.015
C18:2	0.078 ±0.104	0.082±0.058	0.088±0.043	0.091±0.093
C18:1	0.208±0.209	0.268±0.145	0.245±0.096	0.185±0.103
C18	0.074±0.099	0.069±0.031	0.071±0.026	0.054±0.025
C18:2OH	0.026±0.079	0.013±0.011	0.013±0.009	0.012±0.008
C18:1OH	0.036±0.127	0.015±0.010	0.013±0.010	0.013±0.013
C18OH	0.030±0.112	0.013±0.012	0.015±0.010	0.015±0.011
Ελευθ. καρνιτίνη	45.639±18.031	36.246±17.872	40.230±12,582	42.938±8.077
Acyl (sum)	8.529±7.519	6.909±3.776	7.848±3.183	8.702±6.575
Λόγος ac/fr	0.188±0.128	0.229±0.160	0.208±0.1043631	0.197±0.0981
Ολική Καρνιτίνη	54.168±22.961	43.155±18.942	48.078±13,711	51.640±12.995

Φάση A

Στη φάση A κατά τη διάγνωση ο αριθμός των ασθενών ήταν 40, (28 αγόρια και 12 κορίτσια) με μέση ηλικία 6,3 έτη \pm 3,912 (2,02-16,39 έτη)

Η μέση τιμή του δείκτη μάζας σώματος ήταν 17,1 \pm 3,468 (13,6-29,6) και το z-score BMI ήταν 0,223 \pm 1,091 (- 1,469 έως 3,615) τα z-score για το βάρος και το ύψος ήταν 0,601 \pm 2,096 (-2,072 έως 7,992) και 0,152 \pm 0,833 (-1,234 έως 1,906) αντίστοιχα.

Η μέση τιμή της ελεύθερης καρνιτίνης ήταν 45,6 $\mu\text{mol/L}$ \pm 18,031 (18,8-100,6), {αγόρια 43,6 $\mu\text{mol/L}$ \pm 16,717, κορίτσια 50,3 $\mu\text{mol/L}$ \pm 20,783}. Ολική καρνιτίνη 54,1 $\mu\text{mol/L}$ \pm 22,961 (22,2-142), {αγόρια 50,1 $\mu\text{mol/L}$ \pm 17,924, κορίτσια 63,5 $\mu\text{mol/L}$ \pm 30,722}. Ο λόγος ακυλ/ελεύθερη καρνιτίνη 0,188 \pm 0,128 (0,073- 0,674) {αγόρια 0,163 \pm 0,101, κορίτσια 0,246 \pm 0,166}

Ο χαρακτηρισμός της καρνιτίνης σύμφωνα με τις φυσιολογικές για την ηλικία τιμές είναι η ακόλουθη: Ελεύθερη καρνιτίνη: Char 1: N=9 (22,5%), Char 2: N=18 (45%), Char 3: N=13 (32,5%). Ολική καρνιτίνη: Char 1: N=13 (32,5%), Char 2: N=16 (40%), Char 3: N=11 (27,5%).

Φάση B

Στη φάση B ο αριθμός των ασθενών ήταν N=39 (28 αγόρια και 11 κορίτσια) με μέσο όρο ηλικίας 7,2 έτη \pm 3,832 (2,9-17,1 έτη). Ο ορός από μια ασθενή δεν κατέστη δυνατόν να ληφθεί. Η μέση τιμή του δείκτη μάζας σώματος ήταν 18,4 \pm 3,345 (13,6-29,6) και το z-score BMI ήταν 0,531 \pm 0,999 (- 1,735 έως 2,834) τα z-score για το βάρος και το ύψος ήταν 1,102 \pm 2,108 (-3,834 έως 7,870) και -0,353 \pm 1,004 (- 2,006 έως 1,970) αντίστοιχα.

Η μέση τιμή της ελεύθερης καρνιτίνης ήταν 36,2 $\mu\text{mol/L}$ \pm 17,872 (2,6-115,8), {αγόρια 37,5 $\mu\text{mol/L}$ \pm 20,321, κορίτσια 32,9 $\mu\text{mol/L}$ \pm 9,065}. Ολική καρνιτίνη 43,1 $\mu\text{mol/L}$ \pm 18,942 (5-124,5), {αγόρια 45,1 $\mu\text{mol/L}$ \pm 21,231 κορίτσια 38,1 $\mu\text{mol/L}$ \pm 10,392}. Ο λόγος ακυλ/ελεύθερη καρνιτίνη 0,229 \pm 0,160 (0,052- 0,894) {αγόρια 0,254 \pm 0,177, κορίτσια 0,164 \pm 0,075}

Ο χαρακτηρισμός της καρνιτίνης σύμφωνα με τις φυσιολογικές για την ηλικία τιμές είναι η ακόλουθη: Ελεύθερη καρνιτίνη: Char 1: N=19 (48,7%), Char 2: N=16 (41%), Char 3: N=4 (10,3%). Ολική καρνιτίνη: Char 1: N=22 (56,4%), Char 2: N=14 (35,9%), Char 3: N=3 (7,7%).

Φάση C

Στη φάση C ο αριθμός των ασθενών ήταν N=38 (26 αγόρια και 11 κορίτσια) με μέσο όρο ηλικίας $8,7 \text{ \u00b1 } 3,467$ (3,8-17,6 \u00e9τη). \u038cνας ασθεν\u00edης \u03c0\u03b5\u03b8\u03b1\u03bd\u03b5 \u03bb\u03cc\u03b3\u03c9 \u03bc\u03b7 \u03b5\u03bb\u03b5\u03b3\u03c7\u03cc\u03bc\u03b5\u03bd\u03b7\u03c2 \u03bb\u03cc\u03b9\u03bc\u03c9\u03be\u03b9\u03c2 \u03ba\u03b9 \u03cc \u03cc\u03c1\u03cc\u03c2 \u03b1\u03c0\u03cc \u03b5\u03bd\u03b1\u03bd \u03b1\u03bb\u03bb\u03cc\u03bd \u03b1\u03c3\u03b8\u03b5\u03bd\u03b7 \u03b4\u03b5\u03bd \u03ba\u03c4\u03b5\u03c3\u03c4\u03b7 \u03b4\u03c5\u03bd\u03b1\u03c4\u03cc\u03bd \u03bd\u03b1 \u03bb\u03b7\u03b6\u03b5\u03b9.

\u038c \u03bc\u03b5\u03c3\u03b7 \u03c4\u03b9\u03bc\u03b7 \u03c4\u03bf\u03c5 \u03b4\u03b5\u03b9\u03ba\u03c4\u03b7 \u03bc\u03ac\u03b6\u03b1\u03c2 \u03c3\u03c9\u03bc\u03b1\u03c4\u03cc\u03c2 \u03b7\u03c4\u03b1\u03bd $19,1 \pm 4,017$ (14,6-30,9) \u03ba\u03b9 \u03c4\u03cc \u03b6-\u03c3\u03c9\u03c1\u03b5 BMI \u03b7\u03c4\u03b1\u03bd $0,562 \pm 1,215$ (- 1,453 \u03b5\u03c9\u03c2 4,585) \u03c4\u03b1 \u03b6-\u03c3\u03c9\u03c1\u03b5 \u03b3\u03b9\u03b1 \u03c4\u03cc \u03b2\u03ac\u03c1\u03cc\u03c2 \u03ba\u03b9 \u03c4\u03cc \u03c5\u03c6\u03cc\u03c2 \u03b7\u03c4\u03b1\u03bd $1,341 \pm 2,647$ (-3,978 \u03b5\u03c9\u03c2 8,133) \u03ba\u03b9 $0,199 \pm 1,062$ (-2,325 \u03b5\u03c9\u03c2 2,117) \u03b1\u03bd\u03c4\u03b9\u03c3\u03c4\u03cc\u03b9\u03c7\u03b1.

\u038c \u03bc\u03b5\u03c3\u03b7 \u03c4\u03b9\u03bc\u03b7 \u03c4\u03b7\u03c2 \u03b5\u03bb\u03b5\u03b8\u03b5\u03c1\u03b7\u03c2 \u03ba\u03c1\u03bd\u03b9\u03c4\u03b9\u03bd\u03b7\u03c2 \u03b7\u03c4\u03b1\u03bd $40,2 \text{ \u00b5mol/L } \pm 12,582$ (24,3-76,6), { \u03b1\u03b3\u03cc\u03c1\u03b9\u03b1 $38,6 \text{ \u00b5mol/L } \pm 11,291$, \u03ba\u03cc\u03c1\u03b9\u03c4\u03c3\u03b9\u03b1 $43,7 \text{ \u00b5mol/L } \pm 14,937$ }. \u038c\u03bb\u03b9\u03ba\u03b7 \u03ba\u03c1\u03bd\u03b9\u03c4\u03b9\u03bd\u03b7 $48,7 \text{ \u00b5mol/L } \pm 13,711$ (28,9-85,9), { \u03b1\u03b3\u03cc\u03c1\u03b9\u03b1 $46,1 \text{ \u00b5mol/L } \pm 11,325$ \u03ba\u03cc\u03c1\u03b9\u03c4\u03c3\u03b9\u03b1 $52,2 \text{ \u00b5mol/L } \pm 17,685$ }. \u038c \u03bb\u03cc\u03b3\u03cc\u03c2 \u03b1\u03ba\u03c5\u03bb/\u03b5\u03bb\u03b5\u03b8\u03b5\u03c1\u03b7 \u03ba\u03c1\u03bd\u03b9\u03c4\u03b9\u03bd\u03b7 $0,208 \pm 0,104$ (0,094- 0,615) { \u03b1\u03b3\u03cc\u03c1\u03b9\u03b1 $0,212 \pm 0,119$, \u03ba\u03cc\u03c1\u03b9\u03c4\u03c3\u03b9\u03b1 $0,198 \pm 0,063$ }

\u038c \u03c7\u03b1\u03c1\u03b1\u03ba\u03c4\u03b7\u03c1\u03b9\u03c3\u03bc\u03cc\u03c2 \u03c4\u03b7\u03c2 \u03ba\u03c1\u03bd\u03b9\u03c4\u03b9\u03bd\u03b7\u03c2 \u03c3\u03cd\u03bc\u03c6\u03c9\u03bd\u03b1 \u03bc\u03b5 \u03c4\u03b9\u03c2 \u03c6\u03c5\u03c3\u03b9\u03cc\u03bb\u03cc\u03b3\u03b9\u03ba\u03b9\u03ba\u03b5\u03c2 \u03b3\u03b9\u03b1 \u03c4\u03b7\u03bd \u03b7\u03bb\u03b9\u03ba\u03b9\u03b1 \u03c4\u03b9\u03bc\u03b5\u03c2 \u03b5\u03b9\u03bd\u03b1 \u03b7 \u03b1\u03ba\u03cc\u03bb\u03cc\u03c5\u03b8\u03b7: \u038c\u03bb\u03b5\u03c5\u03b8\u03b5\u03c1\u03b7 \u03ba\u03c1\u03bd\u03b9\u03c4\u03b9\u03bd\u03b7: Char 1: N=13 (34,2%), Char 2: N=19 (50%), Char 3: N=6 (15,8%). \u038c\u03bb\u03b9\u03ba\u03b7 \u03ba\u03c1\u03bd\u03b9\u03c4\u03b9\u03bd\u03b7: Char 1: N=16 (42,1%), Char 2: N=17 (44,7%), Char 3: N=5 (13,2%).

Φάση D

\u038c\u03c4\u03b7 \u03c6\u03ac\u03c3\u03b7 D \u03cc \u03b1\u03c1\u03b9\u03b8\u03bc\u03cc\u03c2 \u03c4\u03c9\u03bd \u03b1\u03c3\u03b8\u03b5\u03bd\u03c9\u03bd \u03b7\u03c4\u03b1\u03bd N=32 (23 \u03b1\u03b3\u03cc\u03c1\u03b9\u03b1 \u03ba\u03b9 \u0399 \u03ba\u03cc\u03c1\u03b9\u03c4\u03c3\u03b9\u03b1) \u03bc\u03b5 \u03bc\u03b5\u03c3\u03cc \u03cc\u03c1\u03cc \u03b7\u03bb\u03b9\u03ba\u03b9\u03b1\u03c2 $10,9 \text{ \u00b1 } 3,412$ (6,7-18,9 \u00e9\u03c4\u03b7). \u038c\u03b4\u03cc \u03b1\u03b3\u03cc\u03c1\u03b9\u03b1 \u03ba\u03b9 \u03b5\u03bd\u03b1 \u03ba\u03cc\u03c1\u03b9\u03c4\u03c3\u03b9 \u03b1\u03c3\u03b8\u03b5\u03bd\u03b5\u03b9\u03c2 \u03c0\u03b5\u03b8\u03b1\u03bd\u03b1\u03bd. \u038c\u03bb\u03bb\u03cc\u03b9 \u03b4\u03cc\u03c5\u03cc \u03b1\u03c3\u03b8\u03b5\u03bd\u03b5\u03b9\u03c2 \u03b1\u03b3\u03cc\u03c1\u03b9\u03b1, \u03b4\u03b5\u03bd \u03c0\u03b5\u03c1\u03b9\u03bb\u03b7\u03c6\u03b8\u03b9\u03ba\u03bd \u03c3 \u03b1\u03c5\u03c4\u03b7 \u03c4\u03b7 \u03c6\u03ac\u03c3\u03b7 \u03b3\u03b9\u03b1\u03c4\u03b9 \u03c0\u03b1\u03c1\u03cc\u03c5\u03c3\u03b9\u03b1\u03c3\u03b1\u03bd \u03c5\u03c0\u03cc\u03c4\u03c1\u03cc\u03c0\u03b7 \u03c4\u03b7\u03c2 \u03bd\u03cc\u03c3\u03cc\u03c5. \u038c\u03b4\u03cc \u03b1\u03c3\u03b8\u03b5\u03bd\u03b5\u03b9\u03c2 \u03b5\u03bd\u03b1 \u03b1\u03b3\u03cc\u03c1\u03b9 \u03ba\u03b9 \u03b5\u03bd\u03b1 \u03ba\u03cc\u03c1\u03b9\u03c4\u03c3\u03b9 \u03b4\u03b5\u03bd \u03c0\u03c1\u03cc\u03c3\u03b7\u03bb\u03b8\u03b1\u03bd \u03b3\u03b9\u03b1 \u03b5\u03c0\u03b1\u03bd\u03b5\u03be\u03b6\u03b5\u03c4\u03b1\u03c3\u03b7 \u03ba\u03b9 \u03bc\u03b9\u03b1 \u03b1\u03bb\u03bb\u03b7 \u03b1\u03c3\u03b8\u03b5\u03bd\u03b7\u03c2 \u03b4\u03b5\u03bd \u03c3\u03c5\u03bc\u03c0\u03b5\u03c1\u03b9\u03bb\u03b7\u03c6\u03b8\u03b9\u03ba\u03bd \u03b3\u03b9\u03b1\u03c4\u03b9 \u03bc\u03cc\u03bb\u03b9\u03c2 \u03b5\u03b9\u03c7\u03b5 \u03c4\u03b5\u03bb\u03b5\u03b9\u03c9\u03c3\u03b5\u03b9 \u03c4\u03b7 \u03c7\u03b7\u03bc\u03b5\u03b9\u03cc\u03b8\u03b5\u03c1\u03b1\u03c0\u03b5\u03b9\u03ac.

\u038c \u03bc\u03b5\u03c3\u03b7 \u03c4\u03b9\u03bc\u03b7 \u03c4\u03bf\u03c5 \u03b4\u03b5\u03b9\u03ba\u03c4\u03b7 \u03bc\u03ac\u03b6\u03b1\u03c2 \u03c3\u03c9\u03bc\u03b1\u03c4\u03cc\u03c2 \u03b7\u03c4\u03b1\u03bd $21,1 \pm 4,610$ (16,3-34,1) \u03ba\u03b9 \u03c4\u03cc \u03b6-\u03c3\u03c9\u03c1\u03b5 BMI \u03b7\u03c4\u03b1\u03bd $0,690 \pm 1,396$ (- 1,166 \u03b5\u03c9\u03c2 5,017) \u03c4\u03b1 \u03b6-\u03c3\u03c9\u03c1\u03b5 \u03b3\u03b9\u03b1 \u03c4\u03cc \u03b2\u03ac\u03c1\u03cc\u03c2 \u03ba\u03b9 \u03c4\u03cc \u03c5\u03c6\u03cc\u03c2 \u03b7\u03c4\u03b1\u03bd $1,714 \pm 2,959$ (-3,413 \u03b5\u03c9\u03c2 8,091) \u03ba\u03b9 $0,849 \pm 1,145$ (-2,441 \u03b5\u03c9\u03c2 1,875) \u03b1\u03bd\u03c4\u03b9\u03c3\u03c4\u03cc\u03b9\u03c7\u03b1.

\u038c \u03bc\u03b5\u03c3\u03b7 \u03c4\u03b9\u03bc\u03b7 \u03c4\u03b7\u03c2 \u03b5\u03bb\u03b5\u03b8\u03b5\u03c1\u03b7\u03c2 \u03ba\u03c1\u03bd\u03b9\u03c4\u03b9\u03bd\u03b7\u03c2 \u03b7\u03c4\u03b1\u03bd $42,9 \text{ \u00b5mol/L } \pm 8,077$ (27,2-65), { \u03b1\u03b3\u03cc\u03c1\u03b9\u03b1 $43 \text{ \u00b5mol/L } \pm 7,488$, \u03ba\u03cc\u03c1\u03b9\u03c4\u03c3\u03b9\u03b1 $42,7 \text{ \u00b5mol/L } \pm 9,928$ }. \u038c\u03bb\u03b9\u03ba\u03b7 \u03ba\u03c1\u03bd\u03b9\u03c4\u03b9\u03bd\u03b7 $51,6 \text{ \u00b5mol/L } \pm 12,995$ (33,7-107,7), { \u03b1\u03b3\u03cc\u03c1\u03b9\u03b1 $50,5 \text{ \u00b5mol/L } \pm 8,486$ \u03ba\u03cc\u03c1\u03b9\u03c4\u03c3\u03b9\u03b1 $54,4 \text{ \u00b5mol/L } \pm 21,076$ }. \u038c \u03bb\u03cc\u03b3\u03cc\u03c2 \u03b1\u03ba\u03c5\u03bb/\u03b5\u03bb\u03b5\u03b8\u03b5\u03c1\u03b7 \u03ba\u03c1\u03bd\u03b9\u03c4\u03b9\u03bd\u03b7 $0,197 \pm 0,981$ (0,114- 0,656) { \u03b1\u03b3\u03cc\u03c1\u03b9\u03b1 $0,177 \pm 0,484$, \u03ba\u03cc\u03c1\u03b9\u03c4\u03c3\u03b9\u03b1 $0,246 \pm 0,164$ }

\u038c \u03c7\u03b1\u03c1\u03b1\u03ba\u03c4\u03b7\u03c1\u03b9\u03c3\u03bc\u03cc\u03c2 \u03c4\u03b7\u03c2 \u03ba\u03c1\u03bd\u03b9\u03c4\u03b9\u03bd\u03b7\u03c2 \u03c3\u03cd\u03bc\u03c6\u03c9\u03bd\u03b1 \u03bc\u03b5 \u03c4\u03b9\u03c2 \u03c6\u03c5\u03c3\u03b9\u03cc\u03bb\u03cc\u03b3\u03b9\u03ba\u03b9\u03ba\u03b5\u03c2 \u03b3\u03b9\u03b1 \u03c4\u03b7\u03bd \u03b7\u03bb\u03b9\u03ba\u03b9\u03b1 \u03c4\u03b9\u03bc\u03b5\u03c2 \u03b5\u03b9\u03bd\u03b1 \u03b7 \u03b1\u03ba\u03cc\u03bb\u03cc\u03c5\u03b8\u03b7: \u038c\u03bb\u03b5\u03c5\u03b8\u03b5\u03c1\u03b7 \u03ba\u03c1\u03bd\u03b9\u03c4\u03b9\u03bd\u03b7: Char 1: N=2 (6,3%), Char 2: N=26 (81,3%), Char 3: N=4 (12,5%). \u038c\u03bb\u03b9\u03ba\u03b7 \u03ba\u03c1\u03bd\u03b9\u03c4\u03b9\u03bd\u03b7: Char 1: N=8 (25%), Char 2: N=21 (65,6%), Char 3: N=3 (9,4%).

Οι τιμές της ελεύθερης, ολικής καρνιτίνης και του λόγου ακυλ/ελεύθερη έγινε μεταξύ όλων των φάσεων. Στατιστικά σημαντική απόκλιση βρέθηκε στις τιμές τόσο της ελεύθερης όσο και της ολικής καρνιτίνης ανάμεσα στη φάση Α και φάση Β, $p=0,023$ και $p=0,023$ αντίστοιχα. Επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ των φάσεων Β και D $p=0,054$ και $p=0,035$ αντίστοιχα.

Μεταξύ των άλλων φάσεων δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Ο λόγος ακυλ/ ελεύθερη δεν μεταβλήθηκε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των φάσεων. Τα αποτελέσματα για όλες τις φάσεις για την ελεύθερη, ολική και λογο ακυλ/ελεύθερη φαίνονται στους πίνακες 2.4, 2.5, 2.6 αντίστοιχα και στην εικόνα 2.1

Πίνακας 2.4 - Ελεύθερη καρνιτίνη

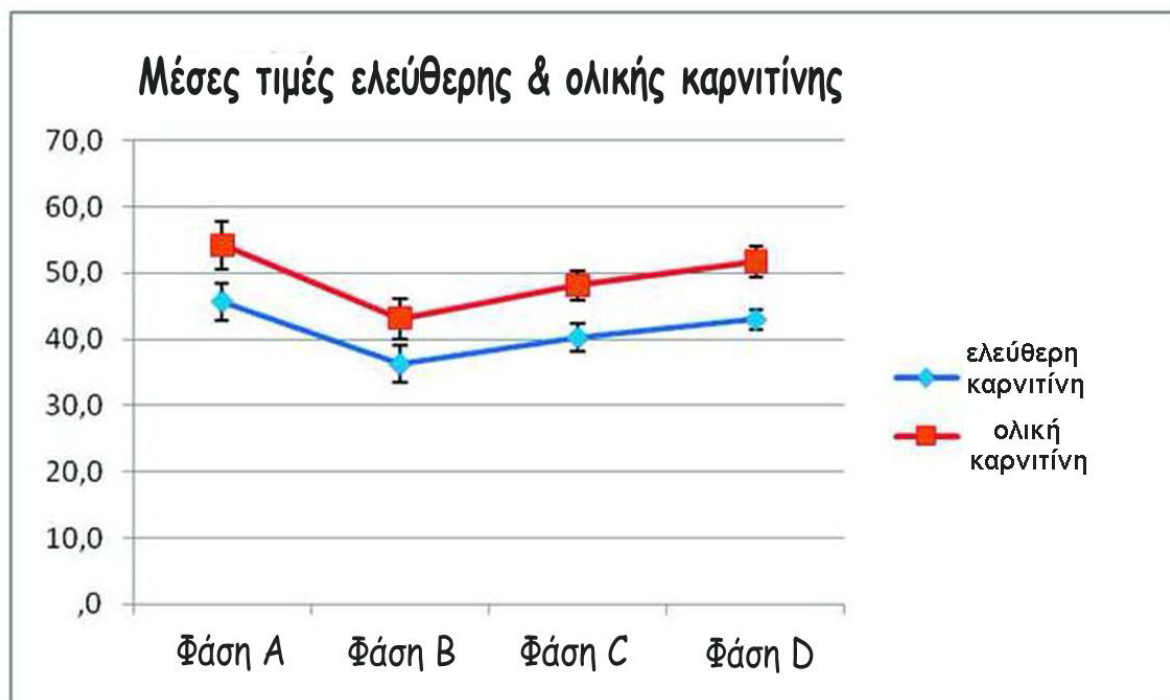
	Φάση Α	Φάση Β	Φάση C	Φάση D
Φάση Α		$t= 2.325, df=77$ $P=0.023$	$t=1.529 df=76$ $P=0.131$	$t=0.786, df=70$ $P=0.435$
Φάση Β	$t= 2.325, df=77$ $P=0.023$		$t=-1.128, df=75$ $P= 0.263$	$t=-1.958, df=69$ $P=0.054$
Φάση C	$t=1.529 df=76$ $P=0.131$	$t=-1.128, df=75$ $P= 0.263$		$t=-1.048, df=68$ $P=0.298$
Φάση D	$t=0.786, df=70$ $P=0.435$	$t=-1.958, df=69$ $P=0.054$	$t=-1.048, df=68$ $P=0.298$	

Πίνακας 2.5- Ολική Καρνιτίνη

	Φάση Α	Φάση Β	Φάση C	Φάση D
Φάση Α		$t=2.322, df=77$ $P= 0.023$	$t=1.413 df= 76$ $P=0.162$	$0.555, df=70$ $P=0.581$
Φάση Β	$t=2.322, df=77$ $P= 0.023$			$T=-2,151, df= 69$ $P= 0.035$
Φάση C	$t=1.413 df= 76$ $P=0.162$	$t=-1.303, df=75$ $P=0.196$		$t=-1.109, df=68$ $P=0.271$
Φάση D	$0.555, df=70$ $P=0.581$	$T=-2,151, df= 69$ $P= 0.035$	$t=-1.109, df=68$ $P=0.271$	

Πίνακας 2.6- λόγος ακυλ/ελεύθερη Καρνιτίνη

	Φάση Α	Φάση Β	Φάση C	Φάση D
Φάση Α		$t=-1.264, df =77$ $P=0.210$	$t=-0.743, df= 76$ $P = 0.460$	$t=-0.321, df=70$ $P=0.749$
Φάση Β	$t=-1.264, df=77$ $P=0.210$		$t=0.696, df=75$ $P=0.489$	$t=1.000, df= 69$ $P=0.321$
Φάση C	$t=-0.743,df=76$ $P = 0.460$	$t=0.696, df=75$ $P=0.489$		$t=0.447, df=68$ $P=0.656$
Φάση D	$t=-0.321, df=70$ $P=0.749$	$t=1.000, df= 69$ $P=0.321$	$t=0.447, df=68$ $P=0.656$	



Ιστόγραμμα 2.1- Μεταβολές ελεύθερης & ολικής καρνιτίνης

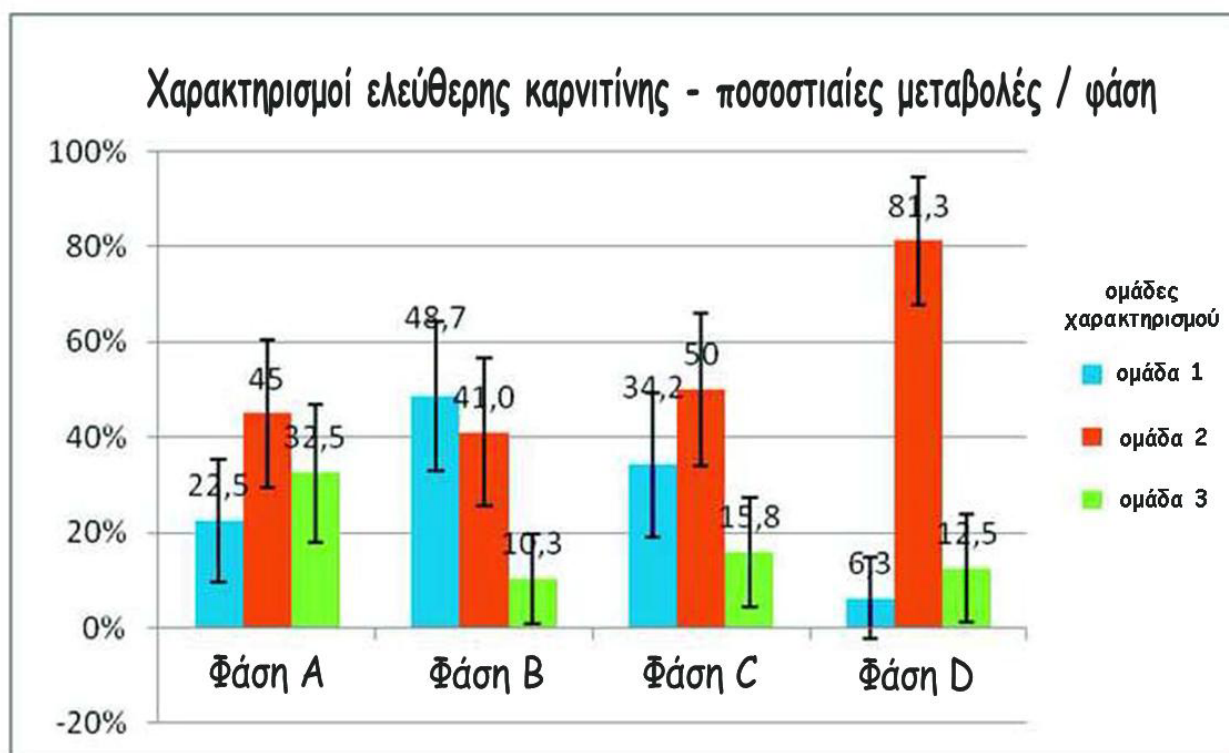
Στατιστικά σημαντικές διαφορές διαπιστώθηκαν και στις ομάδες χαρακτηρισμού της καρνιτίνης ελεύθερης και ολικής. Συγκεκριμένα στην φάση B το ποσοστό της ομάδα 1 (τιμές μικρότερες του φυσιολογικού για την ηλικία του ασθενούς) τόσο για την ελεύθερη και την ολική καρνιτίνη ήταν στατιστικά υψηλότερο σε σχέση με την φάση A $p=0,015$ και $0,030$ αντίστοιχα. Στατιστικά σημαντική διαφορά διαπιστώθηκε και μεταξύ της φάσης B και D τόσο για την ελεύθερη όσο και τη ολική καρνιτίνη, $p=0,000$ και $p=0,026$ αντίστοιχα. Το ποσοστό των φυσιολογικών για την ηλικία τιμών ήταν στατιστικά υψηλότερο στη φάση D σε σχέση με την φάση B. Μεταξύ των φάσεων A και C και B και C δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές τόσο για την ελεύθερη όσο και την ολική καρνιτίνη. Μεταξύ της φάσης A και D και μεταξύ της φάσης C και D στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στις ομάδες χαρακτηρισμού ελεύθερης καρνιτίνης $p= 0,007$ και $p=0,011$ αντίστοιχα αλλά όχι και για τις τιμές ομάδων χαρακτηρισμού ολικής καρνιτίνης.

Οι μεταβολές για τις ομάδες χαρακτηρισμού καρνιτίνης ελεύθερης και ολικής φαίνονται στον πίνακα 2.7 και τις εικόνες 2.2 & 2.3

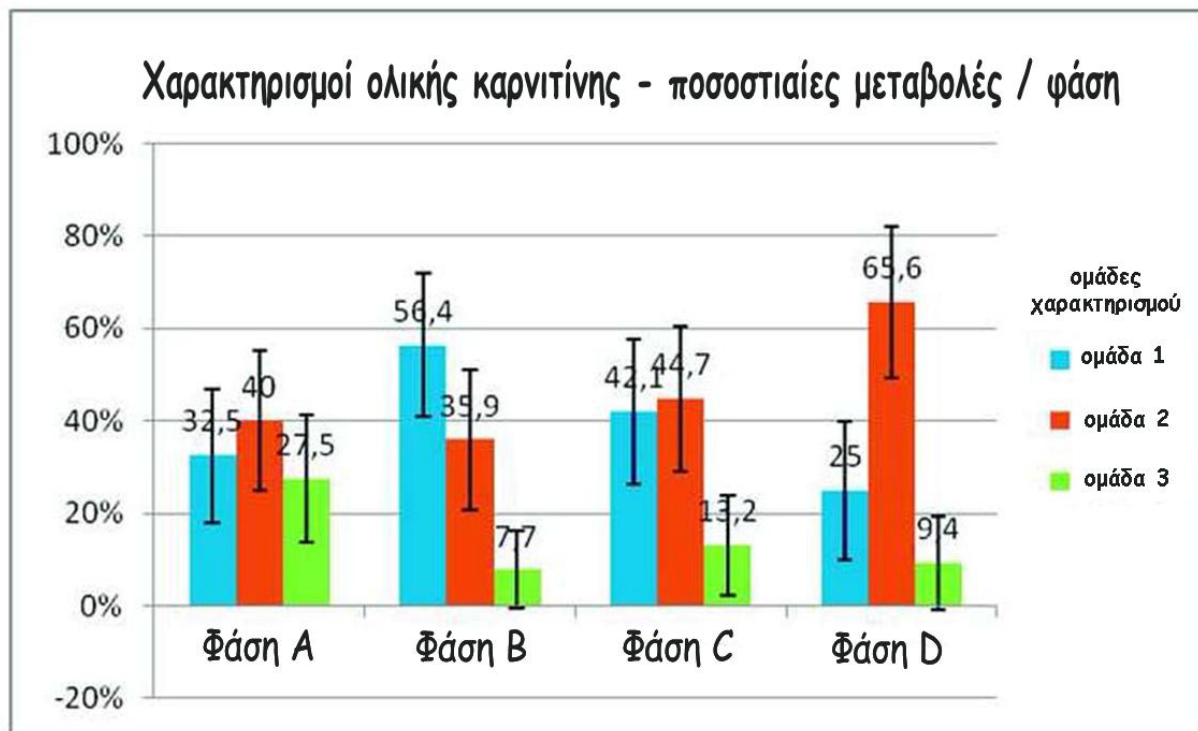
Πίνακας 2.7 -Μεταβολές στις ομάδες χαρακτηρισμού ελεύθερης & ολικής καρνιτίνης

Μεταβολές μεταξύ των φάσεων	ελεύθερη καρνιτίνη	ολική καρνιτίνη
Φάση A-B	χ^2 8.442 ^a , df=2 P=0.015	χ^2 7.008 ^a , df=2 P=0.030
Φάση A-C	ΜΣΣ	ΜΣΣ
Φάση A-D	χ^2 9.907 ^a , df=2 P=0.007	χ^2 5.618 ^a , df=2 P=0.060
Φάση B-C	ΜΣΣ	ΜΣΣ
Φάση B-D	χ^2 15.604 ^a , df=2 P=0.000	χ^2 7.314 ^a , df=2 P=0.026
Φάση C-D	χ^2 9.108 ^a , df=2 P=0.011	ΜΣΣ

*ΜΣΣ = μη σημαντικό στατιστικά



Ιστογράμμο 2.2 ελεύθερη καρνιτίνη (ομάδες χαρακτηρισμού) ανά φάση



Ιστογράμμα 2.3 ολική καρνιτίνη (ομάδες χαρακτηρισμού) ανά φάση

Η μέση τιμή χρονικής διάρκειας από την ολοκλήρωση της θεραπείας φάση C μέχρι τη φάση D ήταν 2,4 έτη + 1,668 (0,1-7 έτη). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του χρόνου μεταξύ των δύο φάσεων και τις μεταβολές των τιμών της καρνιτίνης, ελεύθερης, ολικής και λόγου ακυλ/ελεύθερη ή στις ομάδες χαρακτηρισμού καρνιτίνης.

Οι παραπάνω τιμές μελετήθηκαν σε σχέση με τον BMI, z-score για BMI, βάρος ύψος σε κάθε φάση χωριστά. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των μελετηθέντων παραμέτρων με εξαίρεση στη φάση A. Στη διάγνωση το BMI z-score βρέθηκε να έχει αρνητική συσχέτιση με τις ομάδες χαρακτηρισμού ελεύθερης καρνιτίνης ($p=0,023$).

Κατά τη διάγνωση όλοι οι ασθενείς κατατάσσονται ανάλογα (BFM κριτήρια) με κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους σε ομάδες κινδύνου. Η ολική, η ελεύθερη καρνιτίνη και ο λόγος ακυλ/ελεύθερη μελετήθηκαν επίσης σε σχέση την ομάδα κινδύνου των ασθενών. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές μεταξύ των μελετηθέντων παραμέτρων, με εξαίρεση την φάση C όπου η μέση τιμή του λόγου ακυλ/ελεύθερη ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετική μεταξύ των διαφόρων ομάδων κινδύνου τεστ Anova $F=3.574$ ($p=0.039$). Ο λόγος ακυλ/ελεύθερη ήταν υψηλότερος σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Στην φάση A, κατά την διάγνωση στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ των μέσων τιμών ελεύθερης, ολικής καρνιτίνης και την ηλικία ($p=0.037$ και $p=0.023$) αντίστοιχα. Οι τιμές της ελεύθερης καρνιτίνης αυξάνονταν με την άνοδο της ηλικίας. Αυτό το εύρημα δεν παρατηρήθηκε στις επόμενες φάσεις.

Οι τιμές της καρνιτίνης μελετήθηκαν σε σχέση με το φύλο σε κάθε φάση χωριστά. Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στο λόγο ακυλ/ελεύθερη στις φάσεις Α και Β. Συγκεκριμένα τα κορίτσια είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο λόγο ακυλ/ελεύθερη καρνιτίνη σε σχέση με τα αγόρια στη φάση Α ($p=0.005$) ενώ στη φάση Β τα αγόρια είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο λόγο ακυλ/ελεύθερη καρνιτίνη ($p=0.033$). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές για τις υπόλοιπες παραμέτρους.

Σύγκριση των ασθενών με τους μάρτυρες έγινε ανά φάση όσον αφορά τις τιμές της καρνιτίνης ελεύθερης, ολικής και του λόγου ακυλ/ελεύθερη. Οι μάρτυρες είχαν στατιστικά μικρότερες τιμές σε σχέση με τους ασθενείς στην φάση Α κατά την διάγνωση. Στις επόμενες δύο φάσεις της νόσου Β και C δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων. Στη φάση D κάποια χρόνια μετά το τέλος της χημειοθεραπείας οι ασθενείς είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ελεύθερης και ολικής καρνιτίνης σε σχέση με τους μάρτυρες ($p=0.05$ και $p=0.039$) αντίστοιχα.

Επίσης δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των τιμών της καρνιτίνης ελεύθερης, ολικής και των ομάδων χαρακτηρισμού της, και των τιμών αιμοσφαιρίνης.

Μετά την ανεύρεση αυτής της διακύμανσης στα επίπεδα της καρνιτίνης στις διάφορες φάσεις της νόσου έγινε επιπλέον στατιστική ανάλυση διακρίνοντας τον πληθυσμό της μελέτης σε δύο ομάδες : πρώτη ομάδα $n=31$ όλοι οι ασθενείς που βρίσκονταν σε σταθερή ύφεση και η δεύτερη ομάδα $n=8$ ασθενείς που είχαν μερική ανταπόκριση, παρουσίασαν υποτροπή ή απεβίωσαν σε κάποια φάση της νόσου. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων για τις μεταβλητές που μελετήθηκαν πλην του δείκτη μάζας σώματος όπου οι ασθενείς που ήταν σε διαρκή ύφεση είχαν στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο BMI z-score $p=0.037$ σε σχέση με τους ασθενείς που δεν είχαν καλή ανταπόκριση ή υποτροπίασαν.

Αν και ο αριθμός των ασθενών ΟΜΛ ήταν πολύ μικρός ($n = 3$) συγκριτικά με τους ασθενείς με ΟΛΛ ($n = 37$) πραγματοποιήθηκε μια επιπλέον στατιστική ανάλυση- σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων. Οι μεταβλητές που μελετήθηκαν ήταν ο ΔΜΣ, BMI z-score, z-score βάρους, z-score βάρος / μήκος η ελεύθερη και ολική καρνιτίνη, ο λόγος ακυλ / ελεύθερη καρνιτίνη και χαρακτηρισμοί καρνιτινών. Στους ασθενείς με ΟΜΛ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές όσον αφορά τις μεταβλητές που μελετήθηκαν με εξαίρεση το ΔΜΣ ο οποίος παρέμεινε σταθερός σε όλα τα στάδια της νόσου, αλλά αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά στη φάση D μερικά χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Μια μείωση των επιπέδων της καρνιτίνης παρατηρήθηκε μεταξύ της φάσης Α και Β για το σύνολο του πληθυσμού της μελέτης με σταδιακή αποκατάσταση των τιμών μεταξύ φάσης Β και φάσης D, αν και η μείωση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Στους ασθενείς με ΟΛΛ στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων καρνιτίνης παρατηρήθηκε μεταξύ φάσης Α και Β για την ελεύθερη και ολική καρνιτίνη $p = 0,002$ και $0,004$ αντίστοιχα και τους χαρακτηρισμούς καρνιτίνης ελεύθερη $p = 0,009$ και ολική $p = 0,021$. Η μείωση αυτή στα επίπεδα καρνιτίνης ήταν παροδική και αποκαταστάθηκε στη φάση D (κάποια χρόνια μετά το τέλος της χημειοθεραπείας) $p = 0,001$ για ελεύθερη και $0,002$ για την ολική καρνιτίνη και για τους χαρακτηρισμούς καρνιτίνης ελεύθερη $p = 0,001$ και ολική $p=0,027$.

Για την καλύτερη κατανόηση των διαταραχών στο σύστημα της καρνιτίνης μελετήθηκαν και τρεις άλλες μεταβλητές η αλανίνη, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και το γαλακτικό οξύ σε τρεις φάσεις της νόσου σε 25 (18 αγόρια και 7 κορίτσια) από τους ασθενείς με ΟΛΛ : στη φάση Α (διάγνωση), στη φάση C (τέλος χημειοθεραπείας) και στη φάση D (κάποια χρόνια μετά το τέλος της χημειοθεραπείας). Επίσης μελετήθηκαν επιμέρους οι μεταβολές στην αλυλ-καρνιτίνη (βραχείας, μεσαίας και μακράς αλύσου ακυλ-καρνιτίνες) αλλά και στην ολική, την ελεύθερη και στο λόγο ακυλ/ελεύθερη σε σχέση με τις παραπάνω μεταβλητές ανά φάση. Οι παραπάνω μεταβλητές και οι τυχόν μεταβολές τους μελετήθηκαν σε σχέση με το φύλο, την ηλικία, τη διάρκεια της νόσου, το ΒΜΙ, και τα z-scores για ΒΜΙ, βάρος και βαρος/μήκος.

Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις βρέθηκαν μεταξύ της αλανίνης και του γαλακτικού στη φάση Α ($P = 0.000$), στη φάση C ($P = 0.009$) και στην φάση D ($P = 0.000$). Στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αλανίνης και γαλακτικού οξέος με τα ελεύθερα λιπαρά οξέα παρατηρήθηκε μόνο στη φάση D ($P = 0.001$ και $P = 0.000$) αντίστοιχα. Μεταξύ των άλλων παραμέτρων που μελετήθηκαν δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Τα αποτελέσματα φαίνονται στους πίνακες 2.8 & 2.9.

N=25 (A=18, K=7)	Φάση Α	Φάση C	Φάση D
Ηλικία	5,89 ± 3,38	8,7 ± 3,39	9,4 ± 4,64
Διάρκεια νόσου	0	2,83 ± 0,51	2,89 ± 2,57
ΒΜΙ	17,07 ± 3,27	19,12 ± 4,19	20,81 ± 5,11
ΒΜΙ z-score	0,250 ± 0,960	0,557 ± 1,268	0,810 ± 1,111

Πίνακας 2.8 Χαρακτηριστικά ασθενών ανά φάση

	Φάση Α	Φάση C	Φάση D
Βραχείας αλύσου ακυλ-καρνιτίνες	6,54	5,97	5,11
Μεσαίας αλύσου ακυλ-καρνιτίνες	0,39	0,51	0,41
Μακράς αλύσου ακυλ-καρνιτίνες	0,99	1,23	0,85
Ακύλ-καρνιτίνη (μmol/L)	7,91	7,71	6,37
Ελεύθερη καρνιτίνη (μmol/L)	41	36,93	36,95
Ολική καρνιτίνη (μmol/L)	48,91	44,64	43,32
Λόγος ακυλ/ελεύθερη	0,19	0,22	0,18
Αλανίνη (μmol/L)	719,4	480,8	566,44
Γαλακτικό οξύ (mg/dl)	67,4	27,8	39,12

Ελευθερα λιπαρά οξέα (μmol/L)	54,06	163,83	268,24
-------------------------------	-------	--------	--------

Πίνακας 2.9 Μέσες τιμές παραμέτρων ανά φάση

Κατά τη διάγνωση (φάση A) τα επίπεδα της αλανίνης και του γαλακτικού οξέος βρέθηκαν αυξημένα ενώ τα ελεύθερα λιπαρά οξέα βρισκόνταν στα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα. Κατά το τέλος της χημειοθεραπείας (φάση C) παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική πτώση στα επίπεδα της αλανίνης και του γαλακτικού οξέος με παράλληλη στατιστικά σημαντική αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Τέλος, κάποια χρόνια μετά το τέλος της χημειοθεραπείας (φάση D) παρατηρήθηκε άνοδος στα επίπεδα της αλανίνης και του γαλακτικού οξέος σε σχέση με το τέλος της χημειοθεραπείας παρόλο που τα επίπεδα των παραπάνω μεταβλητών παρέμειναν στατιστικά σημαντικά μικρότερα από εκείνα που διαπιστώθηκαν κατά διάγνωση. Οι μεταβολές μεταξύ των διαφόρων φάσεων φαινόνται στον πίνακα 2.10

Μεταβολές μεταξύ των φάσεων	Αλανίνη	Γαλακτικό οξύ	Ελευθερα λιπαρά οξέα
Φάση A-C	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
Φάση A-D	P = 0.01	P < 0.001	P = 0.003
Φάση C-D	NSS	P = 0.016	NSS

Πίνακας 2.10 Μεταβολές μεταξύ των φάσεων

Συζήτηση

Ο πρωταρχικός ρόλος της καρνιτίνης είναι η διευκόλυνση της μεταφοράς των λιπαρών οξέων μέσω της μιτοχονδριακής μεμβράνης. Επιπρόσθετα συμμετέχει στη ρύθμιση του κυτταρικού και μιτοχονδριακού λόγου του συνενζύμου ακυλCoA/CoA μεταφέροντας τις βραχείας και μέσης αλύσου ακυλομάδες από τα περοξεισωμάτια στα μιτοχόνδρια, απομακρύνοντας ταυτόχρονα την περίσσεια των ακυλομάδων από τον οργανισμό.

Στην ομοιόσταση της καρνιτίνης συμμετέχουν η απορρόφησης της από τον γαστρεντερικό σωλήνα, η ενδογενής σύνθεση της από τα βασικά αμινοξέα όπως και η εκτενής επαναπορρόφηση της από τους νεφρούς.

Διαταραχές στο σύστημα ομοιόστασης της καρνιτίνης έχουν επιζήμια αποτελέσματα στον οργανισμό.

Δευτερογενής έλλειψη καρνιτίνης που παρουσιάζεται στους ασθενείς με κακοήθειες μπορεί να προκύπτει ως αποτέλεσμα των μεταβολικών αλλαγών, οι οποίες έμμεσα ή άμεσα προέρχονται από την χημειοθεραπεία και ή από την ίδια την νεοπλασματική διεργασία (163, 189), όπως επίσης από την ανορεξία και την καχεξία (190, 191) που συνυπάρχουν σ' αυτούς τους ασθενείς αυτούς.

Στην παρούσα μελέτη σημαντική μείωση καταγράφεται τόσο στα επίπεδα της ελεύθερης όσο και της ολικής καρνιτίνης κατά τον πρώτο χρόνο χημειοθεραπείας. Στη συνέχεια τα επίπεδα σταδιακά αυξάνονται και επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα για την ηλικία των ασθενών 2,4 + 1,7 χρόνια μετά το τέλος της χημειοθεραπείας. Η μείωση των επιπέδων της καρνιτίνης που παρατηρείται τον πρώτο χρόνο χημειοθεραπείας δεν αποδίδεται επαρκώς στην κατάσταση θρέψης των ασθενών ενώ εν μέρει μπορεί να αιτιολογηθεί στη χορήγηση επιθετικών πρωτοκόλλων χημειοθεραπείας τους πρώτους μήνες από τη διάγνωση.

Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ότι το σύστημα της καρνιτίνης επηρεάζεται σοβαρά από την θεραπεία με ανθρακυκλίνες. Αυτές οι μεταβολικές διαταραχές φαίνεται να αντιρροπούνται εν μέρει με την χορήγηση καρνιτίνης (133, 192).

Η ανορεξία και η ναυτία παρενέργειες της χημειοθεραπείας μπορούν επίσης να επηρεάσουν τα επίπεδα της καρνιτίνης τόσο λόγω της μειωμένης πρόσληψης της από τις τροφές όσο και λόγω της μειωμένης απορρόφησης της από τον γαστρεντερικό σωλήνα που οφείλεται στην καταστροφή του βλεννογόνου από την χημειοθεραπεία.

Ωστόσο, η μειωμένη πρόσληψη-απορρόφηση δεν εξηγούν πλήρως αυτή την ανεπάρκεια μια και η ομοιόσταση της καρνιτίνης εξασφαλίζεται και από την βιοσύνθεση της. Μελέτες σε ειδικές ομάδες ατόμων με χαμηλή πρόσληψη καρνιτίνης από την τροφή (χορτοφάγοι) απέδειξαν στα άτομα αυτά ότι το 90% της καρνιτίνης προέρχεται από την εσωτερική βιοσύνθεση της από τα αμινοξέα λυσίνη και μεθειονίνη (182).

Απαραίτητα για την βιοσύνθεση της καρνιτίνης θεωρούνται και κάποια άλλα στοιχεία τα οποία χρησιμοποιούνται ως υπόστρωμα. Αυτά είναι η βιταμίνη C, η νιασίνη, η βιταμίνη Β6, και ο δισθενής σίδηρος (76).

Στους ασθενείς με νεοπλασίες η έλλειψη των παραπάνω παραγόντων μπορεί να ερμηνεύει εν μέρει τη μείωση των επιπέδων της καρνιτίνης. Δεν υπάρχουν μελέτες για την βιοσύνθεση της στους ασθενείς αυτούς ενώ υπάρχουν μελέτες που αναδεικνύουν ότι το σύστημα μεταφοράς της καρνιτίνης είναι διαταραγμένο (133).

Στους υγιείς ενήλικες κάτω από φυσιολογικές συνθήκες περισσότερο από το 90% της καρνιτίνης που διηθείται από τους νεφρούς επαναπορροφάται (193). Αυξημένη αποβολή της καρνιτίνης από τους νεφρούς έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν πλατίνα (194) ωστόσο δεν έχει μελετηθεί η νεφρική απέκκριση της καρνιτίνης σε χορήγηση άλλων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην οξεία λευχαιμία.

Σε μελέτες ασθενών με καρκίνο έχουν βρεθεί διαταραχές στο λόγο ακυλ/ελεύθερη καρνιτίνη. Στην παρούσα μελέτη, σε ασθενείς με λευχαιμία, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαταραχές στον λόγο ακυλ/ελεύθερη καρνιτίνη μεταξύ των διαφόρων φάσεων της νόσου. Η μείωση της ελεύθερης και της ολικής καρνιτίνης συνοδεύεται προφανώς και από αντίστοιχη μείωση των ακυλκαρνιτινών, σημαντικών υποστρωμάτων, για τον μεταβολισμό του εγκεφάλου. Έχει παρατηρηθεί ότι μείωση των ακυλκαρνιτινών μπορεί να προκαλέσει γνωσιακές διαταραχές και διαταραχές συμπεριφοράς όπως άγχος και κατάθλιψη (78, 117).

Έχει περιγραφεί συσχέτιση της αναιμίας με την μείωση των επιπέδων καρνιτίνης στον ορό (195, 196) ωστόσο στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση των μεταβολών της καρνιτίνης με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης των ασθενών και επομένως η πτώση των επιπέδων καρνιτίνης δεν θα μπορούσε να εξηγηθεί από αυτό.

Είναι γνωστό ότι τα καρκινικά κύτταρα αντλούν ενέργεια από τη γλυκόλυση (122, 177) και ένας από τους αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού ενάντια σ αυτή τη διαδικασία πιθανά να είναι ο περιορισμός της γλυκόλυσης μέσω της β-οξειδωσης (197, 198). Η μείωση στα επίπεδα καρνιτίνης που παρατηρήθηκε στη μελέτη μας, θα μπορούσε εν μέρει να εξηγηθεί από την αυξημένη κατανάλωσή της στη β-οξειδωση. Η

επιθετική χημειοθεραπεία μπορεί επίσης να είναι άμεσα ή έμμεσα υπεύθυνη για τις μεταβολικές διαταραχές που συμβαίνουν.

Η χορήγηση καρνιτίνης θα μπορούσε να προλάβει τη καταστροφή των μιτοχονδρίων που συμβαίνει λόγω της τοξικής επίδρασης των φαρμάκων (199), ενώ φαίνεται να μειώνει την οξεία και όψιμη μορφή καρδιομυοπάθειας που οφείλεται στις ανθρακυκλίνες και πιθανά συμβάλει στην πρόληψη της (133). Η χορήγηση καρνιτίνης έχει φανεί να προλαμβάνει την τοξικότητα και τις παρενέργειες της χημειοθεραπείας χωρίς να επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των χημειοθεραπευτικών παραγόντων (133, 192) και μπορεί να συμβάλει στην αντιμετώπιση της χρόνιας κόπωσης λόγω της χημειοθεραπείας (200, 201, 202).

Στους ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα έχει παρατηρηθεί μυϊκή δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας αλλά και απώτερα σε ενήλικες που επιβίωσαν από λευχαιμία κατά την παιδική ηλικία, που πιθανά σχετίζεται με διαταραχές στο μεταβολισμό της καρνιτίνης στους μύες ή και στον ορό (203, 204). Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με το μεταβολισμό της καρνιτίνης στους μύες ασθενών με λευχαιμία και υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα στους ασθενείς με άλλες κακοήθειες. Μια μόνο αναφορά σε ασθενείς με καρκίνο οισοφάγου όπου τα επίπεδα καρνιτίνης στους μύες ήταν μειωμένα και υπήρχαν διαταραχές στο λόγο ακυλ/ελεύθερη, δείχνει ότι στη θέση της γλυκόζης μπορεί να χρησιμοποιείται η οδός οξειδωσης των λιπαρών οξέων με αποτέλεσμα την συντήρηση των αποθεμάτων γλυκογόνου και αποθήκευση ενέργειας (205). Παρόμοιοι μηχανισμοί πιθανά να ισχύουν και για τους δικούς μας ασθενείς, δεδομένου ότι και άλλες φυσιολογικές ή παθολογικές καταστάσεις αύξησης ή μείωσης των επιπέδων καρνιτίνης στον ορό συνοδεύονται με αντίστοιχες μεταβολές των επιπέδων της στους μύες (206-212).

Υπάρχουν ενδείξεις ότι μεταβολές στα επίπεδα της καρνιτίνης στους ασθενείς με νεοπλασίες μπορούν να επηρεάσουν την εξέλιξη της νόσου και την εκδήλωση κάποιων από τις άμεσες ή απώτερες επιπλοκές όπως η καρδιομυοπάθεια, οι γνωσιακές διαταραχές, η χρόνια κόπωση, η δυσλειτουργία των μυών. Ωστόσο, είναι δύσκολο να εξαχθούν οριστικά και σαφή συμπεράσματα με βάση τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης. Μακροχρόνια παρακολούθηση είναι απαραίτητη καθώς και δεδομένα διαφόρων ιστών αφού τα επίπεδα καρνιτίνης στο περιφερικό αίμα αντιστοιχούν σε μικρό μέρος των αποθεμάτων καρνιτίνης του οργανισμού (158, 213).

Αξιοσημείωτη είναι η διακύμανση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και της αλανίνης. Στην φάση Α υπάρχουν αυξημένες τιμές που πιθανότατα αντανakλούν τις αυξημένες ενεργειακές ανάγκες των νεοπλασματικών κυττάρων, τις οποίες καλύπτουν κυρίως μέσω της καύσης της γλυκόζης (214-218).

Η γλυκόλυση και πιο συγκεκριμένα η αερόβια γλυκόλυση είναι ένα από τα πιο κύρια χαρακτηριστικά του μεταβολισμού των καρκινικών κυττάρων. Έτσι σχεδόν όλα τα νεοπλασματικά κύτταρα χρησιμοποιούν την

αερόβια γλυκόλυση ανεξάρτητα από τον ιστό που προέρχονται (219-222). Η αερόβια γλυκόλυση στα καρκινικά κύτταρα συμπεριλαμβάνει αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης με παράλληλη παραγωγή γαλακτικού οξέος παρά την παρουσία του οξυγόνου. Αυτός ο μεταβολικός φαινότυπος είναι η βάση των απεικονιστικών τεχνικών που χρησιμοποιούν σεσημασμένη γλυκόζη και είναι ένα βασικό εργαλείο στην ανίχνευση και θεραπεία του καρκίνου (223-225). Έτσι και στους ασθενείς της παρούσας μελέτης στην φάση Α που δεν έχουν ακόμα τεθεί σε θεραπευτική αγωγή προσδιορίζεται αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος ενώ η αύξηση της αλανίνης αντιπροσωπεύει ένα άλλο μεταβολικό δείκτη της προσπάθειας των λευχαιμικών κυττάρων να εξοικονομήσουν ακόμα μεγαλύτερες ποσότητες γλυκόζης. Στην φάση C η πτώση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και της αλανίνης πιθανά αντανakλά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Στην φάση D έχουμε μια εκ νέου αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και της αλανίνης που όμως δεν πλησιάζουν τα επίπεδα του σταδίου Α δηλαδή πριν την έναρξη της θεραπείας.

Η αυξημένη γλυκόλυση είναι ο βασικότερος μηχανισμός που εξασφαλίζει την επιβίωση των νεοπλασματικών κυττάρων. Σε φυσιολογικά κύτταρα η παρουσία οξυγόνου μειώνει την συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος. Στα κακοήθη κύτταρα παρά την απουσία του οξυγόνου δεν έχουμε μείωση του γαλακτικού οξέος και αυτό αντανakλά βλάβη στην κυτταρική αναπνοή που είναι ένα άλλο χαρακτηριστικό των κακοήθων κυττάρων. Πιο συγκεκριμένα αερόβια γλυκόλυση που προέρχεται από ελαττωματική κυτταρική αναπνοή είναι ο πιο κοινός φαινότυπος που παρατηρείται σε όλα τα κακοήθη κύτταρα (226-228).

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των μεταβολών αυτών στα επίπεδα αλανίνης και γαλακτικού οξέος με τις τιμές της καρνιτίνης στις παραπάνω φάσεις, για το συγκεκριμένο πληθυσμό των 25 παιδιών με ΟΛΛ.

Στον πληθυσμό της παρούσας μελέτης, ασθενείς με μεγαλύτερο BMI κατά τον πρώτο χρόνο θεραπείας έχουν καλύτερη πορεία και τελική έκβαση νόσου, εύρημα που συμβαδίζει και με άλλες μελέτες σε παιδιά με νεοπλασίες όπου φάνηκε ότι η καλή κατάσταση θρέψης είναι ευνοϊκός προγνωστικός παράγοντας για την πορεία και έκβαση της νόσου ενώ η καχεξία δυσμενής (229-231).

Στην παρούσα μελέτη η μείωση των επιπέδων καρνιτίνης κατά τον πρώτο χρόνο της χημειοθεραπείας δεν φάνηκε να συνοδεύεται από ανάλογη αύξηση της τοξικότητας ούτε να έχει επίπτωση στην επιβίωση των ασθενών. Αυτό το εύρημα θα μπορούσε εν μέρει να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η μείωση των επιπέδων καρνιτίνης ήταν παροδική χωρίς να αποδειχθεί ανεπάρκεια καρνιτίνης σε κάποια από τις φάσεις.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά στην παρούσα μελέτη:

- Παρατηρήθηκε σημαντική, παροδική μείωση στα επίπεδα της ολικής και ελεύθερης καρνιτίνης μεταξύ των διαφόρων φάσεων της νόσου. Στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της καρνιτίνης παρατηρήθηκε μετά τον πρώτο χρόνο χημειοθεραπείας. Στη συνέχεια τα επίπεδα αυξάνονται σταδιακά και 0,5 - 4 χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας προσεγγίζουν (στατιστικά σημαντικά) τα φυσιολογικά επίπεδα για την ηλικία των ασθενών (ακόμα και σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα τους κατά τη διάγνωση)
- Η μείωση αυτή δεν συσχετίζεται με την κατάσταση θρέψης, την ηλικία, το φύλο, την ομάδα κινδύνου των ασθενών ή τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης
- Ανεπάρκεια καρνιτίνης δεν αποδείχθηκε στον πληθυσμό της παρούσας μελέτης
- Ασθενείς με μεγαλύτερο ΒΜΙ μετά τον πρώτο χρόνο χημειοθεραπείας έχουν καλύτερη πρόγνωση

Μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών ίσως επιτρέψει πιο ασφαλή συσχέτιση αυτών των μεταβολών με τις απώτερες επιπλοκές της νόσου και της θεραπείας, όπως η καρδιομυοπάθεια και οι γνωσιακές διαταραχές.

Περαιτέρω μελέτες και μακροχρόνια παρακολούθηση ίσως αποσαφηνίσουν το ρόλο της έλλειψης - ανεπάρκειας καρνιτίνης σε ασθενείς με καρκίνο, σε σχέση τόσο με την τοξικότητα και την πρόγνωση καθώς και την πιθανή ωφέλεια από την χορήγηση καρνιτίνης κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας.

Βιβλιογραφία

1. Fujibayashi Y, Waki A, Sakahara H, Konishi J, Yonecura Y, Ishii Y, Yokohama A. Transient increase in glycolytic metabolism in cultured tumor cells immediately after exposure to ionizing radiation: from gene expression to deoxyglucose uptake. *Radiat Res* 1997;147(6):729-734
2. Mathupala SP, Rempel A, Pedersen PL. Aberrant glycolytic metabolism of cancer cells: a remarkable coordination of genetic transcriptional, post-transcriptional, and mutational events that lead to a critical role for type II hexokinase. *J bioenerg Biomembr* 1997;29(4):339-343
3. Rodriguez-Enriquez S, Moreno-Sanchez R. Intermediary metabolism of fast-growth tumor cells. *Arch Med Res* 1998;29(1):1-12
4. Reske SN, Grillenberg KG, Glatting G, Port M, Hildebrandt M, Gansauge F, Beger HG. Overexpression of glucose transporter 1 and increased FDG uptake in pancreatic carcinoma. *J Nucl Med* 1997;38(9):1344-1348
5. Dang CV, Lewis BC, Dolde C, Dang G, Shim H. Oncogenesis in tumor metabolism, tumorigenesis, and apoptosis. *J Bioenerg Biomembr* 1997;29(4):345-354
6. Lundholm K, Edstrom S, Karlberg I, Ekman L, Schersten T. Glucose turnover, gluconeogenesis from glycerol, and estimation of net glucose cycling in cancer patients. *Cancer* 1982;50(6):1142-1150
7. Mazurek S, Boschek CB, Eigenbrodt E. The role of phosphor- metabolites in cell proliferation energy metabolism and tumor therapy. *J Bioenerg Biomembr* 1997;29(4):315-330
8. Seyfried TN, Mukherjee P: Targeting energy metabolism in brain cancer: review and hypothesis. *Nutr Metab (Lond)* 2005;2:30.
9. Prip Buus C, Bouthilier Voisin AC, Kohl C, Demaugre F, Girard J, Pegorier JP. Evidence for an impaired long chain fatty acid oxidation and cetogenesis in FAO hepatoma cells. *Eur J Biochem* 1992;209(1):291-298
10. Oncker RK, Kaikous RM, Bass NM. Fatty acid metabolism and the pathogenesis of hepatocellular carcinoma: review and hypothesis. *Hepatology* 1993;18(3):669-676
11. Shaw JHF, Wolfw RR. Glucose and urea kinetics in patients with early and advanced gastrointestinal cancer: the response to glucose infusion, parenteral feeding, and surgical resection. *Surgery* 1987;101(2):181-191
12. Mazurek S, Michel A, Eigenbrodt E. Effect of extracellular AMP on cell proliferation and metabolism of breast cancer cell lines with high and low glycolytic rates. *J Biol Chem* 1997;272(8):4941-4952
13. Mazurek S, Grimm H, Wilker S, Leib S, Eigenbrodt E. Metabolic characteristics of different malignant cancer cell lines. *Anticancer Res* 1998; 18(5A):3275-3282
14. Wasa M, Bode BP, Abcouwer SF, Collins CL, Tanabe KK, Souba WW. Glutamine as a regulator of DNA and protein biosynthesis inhuman solid tumor cell lines. *Ann Surg* 1996;224(2):189-197
15. Fischer CP, Bode BP, Souba WW. Adaptive alterations in cellular metabolism with malignant transformation. *Ann Surg* 1998;227(5):627-636
16. Souba WW. Glutamine and cancer. *Ann Surg* 1993;218(6):715-728

17. Jeevanandam M, Horowitz GD, Lowry SF, Brennan MF. Cancer cachexia and protein metabolism. *Lancet* 1984;1(8392):1423-1426
18. Heber D, Chlebowski RT, Ishibashi DE, Herrold JN, Block JB. Abnormalities in glucose and protein metabolism in non cachectic lung cancer patients. *Cancer Res* 1982;42(11):4815-4819
19. Vaisman N, Stallings VA, Chan H, Weitzman SS, Clarke R, Pencharz PB. Effect of chemotherapy on the energy and protein metabolism of children near the end of treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Clin Nutr* 1993;57:679-84
20. Kien CL, Camitta BM. Increased whole-body protein turnover in sick children with newly diagnosed leukemia or lymphoma. *Cancer Res* 1983;43:5586-92
21. Boros LG, Lee PW, Brandes JL, Cascante M, Muscarella P, Schirmer WJ, Melvin WS, Ellison EC. Non oxidative pentose phosphate pathways and their direct role in ribose synthesis in tumors: is cancer a disease of cellular glucose metabolism? *Med Hypotheses* 1998;50(1):55-59
22. Moshovi M, Trimis G, Apostolakou F, Papatotiriou I, Tzortzatou-Stathopoulou F. *JPediatr Hematol Oncol* 2004;26:289-93
23. Parsons SK, Skapek SX, Neufeld EJ, Kuhlman C, Young ML, Donnelly M, Brunzell JD, Otvos JD, Sallan SE, Rifai N. Asparaginase -associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997;89:1886-95
24. Carrol WL, Bhojwani DJ et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003;102-131
25. Bartlett K, Eaton S. Mitochondrial beta-oxidation. *Eur J Biochem.* 2004;271:462-9
26. Eaton S Control of mitochondrial beta-oxidation flux. *Prog Lipid Res.* 2002;41:197-239
27. Mc Garry JD, Foster DW. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem.* 1980;49:395-420
28. Watmough NJ, Bindoff LA, Birch-Machin MA, Jackson S, Bartlett K, Ragan CI, Poulton J, Gardiner RM, Sherratt HS, Turnbull DM. Impaired mitochondrial beta-oxidation in a patient with an abnormality of the respiratory chain. *Studies in skeletal muscle mitochondria. J Clin Invest.* 1990;85:177-84
29. Eaton S, Pourfarzam M, Bartlett K. The effect of respiratory chain impairment of beta-oxidation in rat heart mitochondria. *Biochem J.* 1996;319:633-40
30. Stanley KK, Tubbs PK. The role of intermediates in mitochondrial fatty acid oxidation. *Biochem J.* 1975;150:77-88
31. Eaton S, Bartlett K, Pourfarzam M. Mammalian mitochondrial beta-oxidation. *Biochem J.* 1996;320:345-57
32. Moore KH, Radloff JF, Koen AE, Hull FE. Incomplete fatty acid oxidation by heart mitochondria: beta-hydroxy fatty acid production. *J Mol Cell Cardiol.* 1982;14:451-9
33. Eaton S, Turnbull DM, Bartlett K. Production of 3-enoyl-CoA esters from palmitate by rat liver mitochondria. *Biochem Soc Trans.* 1994;22:119S
34. Lopes-Cardozo M, Klazinga W, Van den Bergh SG. Accumulation of carnitine esters of beta-oxidation intermediates during palmitate oxidation by rat-liver mitochondria. *Eur J Biochem.* 1978;83:629-34.
35. Kobayashi A, Jiang LL, Hashimoto T. Two mitochondrial 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenases in bovine liver. *J Biochem.* 1996;119:775-82
36. Eaton S, Bhuiyan AK, Kler RS, Turnbull DM, Bartlett K. Intramitochondrial control of the oxidation of hexadecanoate in skeletal muscle. A study of the acyl-CoA esters which accumulate during rat skeletal-muscle mitochondrial beta-oxidation of [U-14C] hexadecanoate and [U-14C] hexadecanoyl-carnitine. *Biochem J.* 1993; 289:161-8.

37. He XY, Yang SY, Schulz H. Assay of L-3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase with substrates of different chain lengths. *Anal Biochem.* 1989;180(1):105-9.
38. Eaton S, Turnbull DM, Bartlett K. Redox control of beta-oxidation in rat liver mitochondria. *Eur J Biochem.* 1994;220:671-81
39. Oram JF, Bennetch SL, Neely JR. Regulation of fatty acid utilization in isolated perfused rat hearts. *J Biol Chem.* 1973;248:5299-309
40. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2006;354:166-78
41. Winick NJ, Carroll WL, Hunger SP. Childhood leukemia--new advances and challenges. *N Engl J Med.* 2004;35:533-42
42. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, Gelber R, Heerema N, Korn EL, Link M, Murphy S, Pui CH, Pullen J, Reamon G, Sallan SE, Sather H, Shuster J, Simon R, Trigg M, Tubergen D, Uckun F, Ungerleider R. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1996;14:4-6.
43. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Gadner H, Odenwald E, Harbott J, Ludwig WD, Riehm H, Schrappe M. Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin Padiatr.* 2005;217:310-20.
44. Stiakaki E, Kalmanti M. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Pediatrics.* 2009;124:75-81
45. Borowitz MJ, Bray R, Gascoyne R, Melnick S, Parker JW, Picker L, Stetler-Stevenson M. U.S.-Canadian Consensus recommendations on the immunophenotypic analysis of hematologic neoplasia by flow cytometry: data analysis and interpretation. *Cytometry.* 1997;30:236-44.
46. Trueworthly R, Shuster J, Look T, Crist W, Borowitz M, Carroll A, Frankel L, Harris M, Wagner H, Haggard M, et al. Ploidy of lymphoblasts is the strongest predictor of treatment outcome in B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia of childhood: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1992;10:606-13
47. Loh ML, Rubnitz JE. TEL/AML1-positive pediatric leukemia: prognostic significance and therapeutic approaches. *Curr Opin Hematol.* 2002;9:345-52
48. Seeger K, Adams HP, Buchwald D, Beyermann B, Kremens B, Niemeyer C, Ritter J, Schwabe D, Harms D, Schrappe M, Henze G. TEL-AML1 fusion transcript in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. The Berlin-Frankfurt-Münster Study Group. *Blood.* 1998;91:1716-22.
49. Uckun FM, Sensel MG, Sather HN, Gaynon PS, Arthur DC, Lange BJ, Steinherz PG, Kraft P, Hutchinson R, Nachman JB, Reaman GH, Heerema NA. Clinical significance of translocation t(1;19) in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary therapies: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1998 Feb;16(2):527-35
50. Aricò M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, Gaynon P, Silverman L, Janka-Schaub G, Kamps W, Pui CH, Masera G. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *NEJM.* 2000;342:998-1006.
51. Jude V, Chan KW. Recent advances in hematopoietic stem cell transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2010;5:129-34.
52. Jones LK, Saha V. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Br J Haematol.* 2005;130:489-500
53. Kirk Schultz. ASPHO Abstracts 300B. *Ped Blood & Cancer* 2010; 54:788

54. Uckun FM, Sensel MG, Sun L, Steinherz PG, Trigg ME, Heerema NA, Sather HN, Reaman GH, Gaynon PS. Biology and treatment of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1998;91:735-46
55. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, Dalton VK, Gelber RD, Lehmann L, Cohen HJ, Sallan SE, Asselin BL. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol*. 2003;21:3616-22
56. Gaynon PS, Desai AA, Bostrom BC, Hutchinson RJ, Lange BJ, Nachman JB, Reaman GH, Sather HN, Steinherz PG, Trigg ME, Tubergen DG, Uckun FM. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. *Cancer*. 1997 Nov 1;80(9):1717-26
57. Rautonen J, Hovi L, Siimes MA. Slow disappearance of peripheral blast cells: an independent risk factor indicating poor prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1988;71:989-91.
58. Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC, Cherlow JM, Grossman NJ, Kersey JH, Johnstone HS, Sather HN, Trigg ME, Chappell R, Hammond D, Bleyer WA. Cytoreduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia--the importance of early marrow response: report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1996;14:389-98
59. Gajjar A, Ribeiro R, Hancock ML, Rivera GK, Mahmoud H, Sandlund JT, Crist WM, Pui CH. Persistence of circulating blasts after 1 week of multiagent chemotherapy confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1995;86:1292-5
60. Griffin TC, Shuster JJ, Buchanan GR, Murphy SB, Camitta BM, Amylon MD. Slow disappearance of peripheral blood blasts is an adverse prognostic factor in childhood T cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia*. 2000 May;14(5):792-5
61. Cavé H, van der Werff ten Bosch J, Suciú S, Guidal C, Waterkeyn C, Otten J, Bakkus M, Thielemans K, Grandchamp B, Vilmer E. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer--Childhood Leukemia Cooperative Group. *NEJM*. 1998 ;339:591-8.
62. Björklund E, Mazur J, Söderhäll S, Porwit-MacDonald A. Flow cytometric follow-up of minimal residual disease in bone marrow gives prognostic information in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2003;17:138-48.
63. Panzer-Grümayer ER, Schneider M, Panzer S, Fasching K, Gadner H. Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000;95:790-4. Erratum in: *Blood* 2000;95:3010.
64. Zhou J, Goldwasser MA, Li A, Dahlberg SE, Neuberg D, Wang H, Dalton V, McBride KD, Sallan SE, Silverman LB, Gribben JG; Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium. Quantitative analysis of minimal residual disease predicts relapse in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in DFCI ALL Consortium Protocol 95-01. *Blood*. 2007;110:1607-11.
65. Kaspers GJ, Creutzig U. Pediatric acute myeloid leukemia: international progress and future directions. *Leukemia* 2005; 19 :2025-9.
66. Gertjan J.L. Kaspers, Christian M. Zwaan Pediatric acute myeloid leukemia: towards high-quality cure of all patients. *Haematologica*, 2007; 92: 1519-1532.
67. Testi AM, Biondi A, Lo Coco F, Moleti ML, Giona F, Vignetti M, et al. GIMEMA-AIEOPAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood* 2005; 106:447-53.

68. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-302.
69. Hasle H, Alonzo T, Avrignon A, Behar C, Chang M, Creutzig U, et al. Monosomy 7 and deletion 7q in childhood AML. A collaborative study of 20 study groups. *Blood* 2007;109:4641-7.
70. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 1998;92:2322-33.
71. Meshinchi S, Stirewalt DL, Alonzo TA, Zhang Q, Sweetser DA, Woods WG, et al. Activating mutations of RTK/ras signal transduction pathway in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2003;102:1474-9.
72. Zwaan CM, Meshinchi S, Radich JP, Veerman AJ, Huismans DR, Munske L, et al. FLT3 internal tandem duplication in 234 children with acute myeloid leukemia (AML): prognostic significance and relation to cellular drug resistance. *Blood* 2003; 102: 2387-94.
73. Rau R, Brown P. Nucleophosmin (NPM1) mutations in adult and childhood acute myeloid leukaemia: towards definition of a new leukaemia entity. *Hematol Oncol.* 2009;27:171-81.
74. Sayar D, Burstein Y, Bielorai B, Toren A, Dvir R. Upfront use of gemtuzumab ozogamicin in young children with CD33-positive AML. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55:183-5.
75. Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, Kaspers GJ. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood.* 2010;116:2205-14
76. Vaz FM, Wanders R.J.A. Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J* 2002, 361: 417-429
77. Panter RA, Mudd JB. Carnitine levels in some higher plants. *FEBS Lett.* 1969 Oct 21;5(2):169-170
78. Rebouche CJ Carnitine function and requirements during the life cycle. *FASEB J.* 1992 Dec;6(15):3379-86
79. Kleber H.P., Bacterial carnitine metabolism. *FEMS Microbiol Lett.* 1997 Feb 1;147(1):1-9.
80. Rebouche CJ, Seim H. Carnitine metabolism and its regulation in microorganisms and mammals. *Annu Rev Nutr.* 1998; 18:39-61.
81. McGarry J.D., Brown N.F. The mitochondrial carnitine-palmitoyltransferase system. From concept to molecular analysis. *Eur J Biochem.* 1997 Feb 15;244(1):1-14
82. Ramsay R.R., Gandour R.D., van der Leij F.R. Molecular enzymology of carnitine transfer and transport. *Biochim Biophys Acta.* 2001 Mar 9;1546(1):21-43
83. Jakobs B.S, Wanders R.J. Fatty acid β -oxidation in peroxisomes and mitochondria: the first unequivocal evidence for the involvement of carnitine in shuttling propionyl-CoA from peroxisomes to mitochondria. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995 Aug 24;213(3):1035-41.
84. Verhoeven N.M., Roe D.S., Kok R.M., Wanders R.J., Jacobs C, Roe C.R. Phytanic acid & pristanic acid are oxidized by sequential peroxisomal and mitochondrial reactions in cultured fibroblasts. *J Lipid Res.* 1998 Jan;39(1):66-74
85. Carter A.L., Abney T.O., Lapp D.F. Biosynthesis and metabolism of carnitine. *J. Child Neurol* 1995, 10: (suppl 2) S3-7
86. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev.* 1983 Oct;63(4):1420-80
87. Duran M, Loof N, Ketting D, Dorland L. Secondary Carnitine deficiency. *J. Clin.Chem.*1990; 28:359-363
88. Tanphaichitr V, Leelahagul P. Carnitine metabolism and human carnitine deficiency. *Nutrition* 1993;9(3):246-54

89. Rebouche C.J., Engel A.G. Kinetic compartmental analysis of carnitine metabolism in the human carnitine deficiency syndromes. Evidence of alterations in tissue carnitine transport. *J. Clin Invest* 1984; 73:857-67
90. Schmidt-Sommerfeld E, Werner D, Penn D. Carnitine plasma concentrations in 353 metabolically healthy children. *Eur J Pediatr* 1988;147:356-360
91. Cederblad G. Plasma carnitine and body composition. *Clin Chim Acta* 1976;67:207-212
92. Rebouche C.J., Paulson DJ. Carnitine metabolism and function in humans. *Annu Rev Nutr* 1986;6:41-66
93. Hulse JD, Ellis SR, Henderson LM. Carnitine biosynthesis. β -Hydroxylation of trimethyllysine by an α -ketoglutarate-dependent mitochondrial dioxygenase. *J Biol. Chem* 1978;253:1654-1659
94. Henderson LM, Hulse JD, Henderson LL. Purification of the enzymes involved in the conversion of trimethyl-lysine to trimethylaminobutyrate. In carnitine Biosynthesis, Metabolism and Functions (Frenkel RA, and McGarry JD, eds) 1980: pp 35-43, Academic press, Inc., New York
95. Gross CJ, Henderson LM. Absorption of D- and L- carnitine by the intestine and kidney tubule in the rat. *Biochim Biophys* 1984;772(2):209-219
96. Gudjonsson H, Li BU, Shug AL, Olsen WA. In vivo studies of intestinal carnitine absorption in rats. *Gastroenterology* 1985;88:1880-7
97. Hamilton JW, Shug AL, Olsen WA. Carnitine transport in human intestinal biopsy specimens. Demonstration of an active transport system. *Gastroenterology* 1986;91(1):10-6
98. Rebouche C.J., Engel A.G. Kinetic compartmental analysis of carnitine metabolism in the dog. *Arch Biochem Biophys.* 1983;220(1):60-70
99. Rebouche CJ, Mack DL, Edmonson PF. L-Carnitine dissimilation in the gastrointestinal tract of the rat. *Biochemistry.* 1984;23(26):6422-6.
100. Bohles H, Evangelidou A, Bervoets K, Eckert I, Sewell A. Carnitine esters in metabolic disease. *Eur. J. Pediatrics* 1994; 153: 57-61
101. Seccombe DW, Hahn P, Novak. The effect of diet and development on blood levels of free and esterified carnitine in the rat. *Biochim Biophys Acta.* 1978;528(3):483
102. Frohlich J, Seccombe DW, Hahn P, Dodek P, Hynie I. Effect of fasting on free and esterified carnitine levels in human serum and urine: correlation with serum levels of free fatty acids and beta-hydroxybutyrate. *Metabolism.* 1978; 27(5):555-61
103. Rebouche C.J., Engel A.G. Carnitine metabolism and deficiency syndromes. *Mayo Clin Proc.* 1983;58:533-40
104. Textbook of Paediatrics. Nelson 17th edition. Reference ranges for laboratory tests and procedures. 2004: Pag 2403
105. Pande SV, Parvin R. Clofibrate enhancement of mitochondrial carnitine transport system of rat liver and augmentation of liver carnitine and gamma-butyrobetaine hydroxylase activity by thyroxine. *Biochim Biophys Acta.* 1980;617(3):363-70
106. Borum PR. Variation in tissue carnitine concentrations with age and sex in the rat. *Biochem J.* 1978;176(3):677-81.
107. Hoppel CL, Genuth SM. Carnitine metabolism in normal weight and obese human subjects during fasting. *Am Physiol* 1980;238: E409
108. Bohmer T, Hansson V. Androgen-dependent accumulation of carnitine by rat epididymis after injection of [3H] butyrobetaine in vivo. *Mol Cell Endocrinol.* 1975;3(2):103-15.
109. Parvin R, Gianoulakis C, Pande SV, Chrétien M. Effect of pituitary tumor MtT-F4 on carnitine levels in the serum, liver and heart of rats. *Life Sci.* 1981;29(10):1047-9

110. McGarry JD, Robles-Valdes C, Foster DW. Role of carnitine in hepatic ketogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975;72(11):4385-8.
111. Robles-Valdes C, McGarry JD, Foster DW. Maternal-fetal carnitine relationship and neonatal ketosis in the rat. *J Biol Chem*. 1976; 251(19):6007-12.
112. Henderson GD, Xue GP, Snoswell AM. Carnitine and creatine content of tissues of normal and alloxan-diabetic sheep and rats. *Comp Biochem Physiol B*. 1983;76(2):295-8
113. Bohmer T, Moistad P. Carnitine transport across the plasma membrane in Carnitine biosynthesis, metabolism and functions. Ed Fraenkel RA, McGarry, New York Academic Press 1980:73-88
114. Marzo A, Arrigoni Martelli E, Mancinelli A, Cardace G, Corbellotta C, Bassani E, Solbiati M. Protein binding of L-carnitine family components. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1991;Spec No 3:364-8
115. Pace S, Longo A, Toon S, Rolan P, Evans AM. Pharmacokinetics of propionyl-L-carnitine in humans: evidence for saturable tubular reabsorption. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Nov;50(5):441-8.
116. Engel AG, Rebouche CJ, Wilson DM, Glasgow AM, Romshe CA, Cruse RP. Primary systemic carnitine deficiency. II. Renal handling of carnitine. *Neurology*. 1981;31(7):819-25.
117. Rebouche CJ, Lombard KA, Chenard CA. Renal adaptation to dietary carnitine in humans. *Am J Clin Nutr*. 1993;58(5):660-5.
118. Hiatt WR, Regensteiner JG, Wolfel EE, Carry MR, Brass EP. Effect of exercise training on skeletal muscle histology and metabolism in peripheral arterial disease. *J Appl Physiol*. 1996;81(2):780-8
119. Lee JK, Kim KH. Roles of acetyl-CoA carboxylase beta in muscle cell differentiation and in mitochondrial fatty acid oxidation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;254:657-60
120. Kispal G, Melegh B, Sandor A. Effect of insulin and glucagon on the uptake of carnitine by perfused rat liver. *Biochim Biophys Acta* 1987;929:226-8
121. Park EA, Cook G., Differential regulation in the heart of mitochondrial carnitine palmitoyltransferase-I muscle and liver isoforms. *Mol Cell Biochem* 1998; 180:27-32
122. Lu H, Forbes RA, Verma A: Hypoxia-inducible factor 1 activation by aerobic glycolysis implicates the Warburg effect in carcinogenesis. *J Biol Chem* 2002 Jun 28;277(26):23111-5
123. Park EA, Mynatt RL, Cook GA, Kaschfi K., Insuline regulates enzyme activity, malonyl-CoA sensitivity and mRNA abundance of hepatic carnitine palmitoyltransferase-I. *Biochem J* 1995;310:853-8
124. Lemberger T, Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferators-activated receptors: a nuclear receptor signaling pathway in lipid physiology. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1996;12:335-363
125. Schoonjans K, Watanabe M, Suzuki H, Mahfoudi A, Krey G, Walhi W, Grimaldi P, Staels B, Yamamoto T, Auwerx J. Induction of the acyl-coenzyme A synthetase gene by fibrates and fatty acids is mediated by a peroxisome proliferators response element in the C promoter. *J Biol Chem* 1995;270(33):19269-76
126. Martin G, Shoonjans K, Lefebvre AM, Staels B, Auwerx J. Coordinate regulation of the expression of the fatty acid transport protein and acyl-CoA synthetase genes by PPARalpha and PPARgamma activators. *J Biol Chem* 1997;272(45):28210-17
127. Barke RA, Brady PS, Brady LJ. The Ca²⁺ second messenger system and interleukin-1-alpha modulation of hepatic gene transcription and mitochondrial fat oxidation. *Surgery* 1991;110(2):285-94

128. Dedska- Slizien A, Kawecka A, Wojnarowski K, et al. Correlation between plasma carnitine, muscle carnitine and glycogen levels in maintenance hmodialysis patients. *I Art Organs* 2000;23:90
129. Vesela E, Racek J, Trefil L, et al. Effect of L-carnitine supplementation in hemodialysis patients. *Nephron* 2001;88:218
130. Matsumoto Y, Amano I, Hirose S, et al. Effects of L-carnitine supplementation on renal anemia in poor responders to erythropoietin. *Blood Purif* 2001;19:24
131. Horl WH. Is there a role for adjuvant therapy in patients being treated with epoetin? *Nephrol. Dial Transplant* 1999;14:50-60
132. Murthy MSR, Pande SV. Molecular biology of carnitine palmiltransferases and role of carnitine in gene transcription. *Carnitine today*. Springer Berlin Heidelberg, New York 1997;pp39
133. Peluso G, Nicolai R, Reda E, Benatti P, Barbarisi A, Calvani M. Cancer and anticancer therapy-induced modifications on metabolism mediated by carnitine system. *J Cell Physiol* 2000;182: 339-350
134. Peluso G, Barbarisi A, Savica V, et al. Carnitine: an osmolyte that plays a metabolic role. *J Cell Biochem* 2001;80-1
135. Peluso G, Petillo O, Barbarisi A et al. Carnitine protects the molecular chaperone activity of lens alpha-crystallin and decreases the post-translation protein modifications induced by oxidative stress. *FASEB J* 2001;15:1604
136. Wachter WS, Vogt M, Kreis R, et al. Long term administration of L- Carnitine to humans: effect on skeletal muscle carnitine content and physical performance. *Clin Chim Acta* 2000;318:51
137. Werneck LC, Di Mauro S. Muscle carnitine deficiency: report of 8 cases with clinical, electromyographic, histochemical and biochemical studies. *Arq Neuropsiquiatr.* 1985;43(3):281-95
138. Tomomura M, Imamura Y, Horiuchi M, Koizumi T, Nikaido H, Hayakawa J, Saheki T. Abnormal expression of urea cycle enzyme genes in juvenile visceral steatosis (jvs) mice. *Biochim Biophys Acta.* 1992;1138(2):167-71
139. Thomas S, Fischer FP, Mettang T, Pauli-Magnus C, Weber J, Kuhlmann U: Effects of L- Carnitine on leucocyte function and viability in hemodialysis patients: a double-blind randomized trial. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(4): 678-687
140. Tomomura M, Tomomura A, Dewan MA, Saheki T. Long-chain fatty acids suppress the induction of urea cycle enzyme genes by glucocorticoid action. *FEBS Lett.* 1996;399(3):310-2
141. Border JR, Burns GP, Rumph C, Schenk WG Jr: Carnitine levels in severe infection and starvation: a possible key to the prolonged catabolic state. *Surgery* 1970; 68(1): 175-179
142. Murakami R, Tanaka A, Nakamura H: The effect of starvation on brain carnitine concentration in neonatal rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25(4): 385-387
143. Schoderbeck, M.; Auer, B.; Legenstein, E.; Genger, H.; Sevela, P.; Salzer, H.; Marz, R. and Lohninger, A. Pregnancy-related changes of carnitine and acylcarnitine concentrations of plasma and erythrocytes. *J. Perinat. Med.* 1995; 23:477-485.
144. Dowson, J.H.; Wilton-Cox, H.; Cairns, M.R. and Ramacci, M.T. The morphology of lipopigment in rat Purkinje neurons after chronic acetyl-L-Carnitine administration: a reduction in aging-related changes. (1992) *Biol. Psychiatry*, 32, 179-187.
145. Ramacci, M.T.; De Rossi, M.; Lucreziotti, M.R.; Mione, M.C. and Amenta, F. Effect of long-term treatment with acetyl-L-Carnitine on structural changes of ageing rat brain. (1998) *Drugs Exp. Clin. Res.*, 14, 593-601.

146. Stumpf DA, Parker D, Angelini C: Carnitine deficiency, organic acidemias and Reye's syndrom. *Neurology* 1985; 35:1041-1045
147. Cyr D, Giguere R, Giguere Y, Lemieux B: Determination of urinary acylcarnitines: a complementary aid for the high-risk screening of several organic acidurias using a simple and reliable GC/MS- based method. *Clin Biochem* 2000; 33(2): 151-155
148. Masumura, Y.; Kobayashi, A. and Yamazaki, N. Myocardial free carnitine and fatty acylcarnitine levels in patients with chronic heart failure. (1990) *Jpn. Circ. J.*, 54(12), 1471-1476.
149. Regitz, V.; Bossaller, C.; Strasser, R.; Muller, M.; Shug, A.L. and Fleck, E. Metabolic alterations in end-stage and less severe heart failure—myocardial carnitine decrease. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1990;28:611-617.
150. Cederblad G, Hermansson G, Ludvigsson J: Plasma and urine carnitine in children with diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 1982; 125(2): 207-217
151. Morabito E, Corsico N, Marzo A, Arrigoni Martelli E: Serum and urine levels of levocarnitine family components in genetically diabetic rats. *Arzneimittelforschung* 1994 ; 44(8): 965-968
152. Pregant P, Schernthaner G, Legenstein E, Bruck S, Schnack C, Kaiser E: Decreased plasma carnitine in type I diabetes mellitus. *Klin Wochenschr* 1991; 69(12): 511-516
153. Reddi AS, Moquete M, Keshav G, DeAngelis B, Frank O, Baker H: Plasma carnitine levels in patients undergoing hemodialysis. *Nephron* 1998; 80(1): 87-88
154. Tein I, Sloane AE, Donner EJ, Lehotay DC, Millington DS, Kelley RI: Fatty acid oxidation abnormalities in childhood-onset spinal muscular atrophy: primary or secondary defect(s)? *Pediatr Neurol* 1995; 12(1): 21-30
155. Rubio JC, de Bustos F, Molina JA, Jimenez-Jimenez FJ, Benito-Leon J, Martin MA, Campos Y, Orti-Pareja M, Cabrera-Valdivia F, Arenas J: Cerebrospinal fluid carnitine levels in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1998; 155(2): 192-195
156. Plochl E, Sperl W, Wermuth B, Colombo JP: Carnitine deficiency and carnitine therapy in a patient with a Rett syndrom. *Klin Padiatr* 1996; 208(3) 129-134
157. Ricciolini R, Scalibastri M, Carminati P, Arduini A. The effect of pivalate treatment of pregnant rats on body mass and insulin levels in the adult offspring. *Life Sci.* 2001;69(15):1733-8
158. Evangelidou A, Vlassopoulos D. Carnitine metabolism and deficit--when supplementation is necessary? *Curr Pharm Biotechnol.* 2003 4(3):211-9
159. Border, J.R.; Burns, G.P.; Rumph, C. and Schenk, W.G. Carnitine levels in severe infection and starvation: a possible key to the prolonged catabolic state. (1970) *Surgery*, 68(1), 175-179.
160. Sachan DS, Dodson WL. The serum carnitine status of cancer patients. *J Am Coll Nutr.* 1987;6:145-50.
161. Rössle C, Pichard C, Roulet M, Bergström J, Fürst P. Muscle carnitine pools in cancer patients. *Clin Nutr.* 1989;8:341-6.
162. Calvani M, Nicolai R, Barbarisi A, Reda E, Benatti P, Peluso G. Carnitine system and tumor. *Adv Exp Med Biol.* 1999;472:273-91
163. Nilgun Yaris, Canan Akyuz, Turgay Coskun, Munevver Buyukpamukcu: Serum carnitine levels of Pediatric cancer patients. *Ped. Haematology and Oncology* 2002 19:1- 8
164. Yazdanpanah M, Luo X, Lau R, Greenberg M, Fsher L, Lehotay D, Cytotoxic aldehydes as possible markers for childhood cancer free. *Radic Biol. Med.* 1997;23:870-878

165. Smith DE, Stevens MCG, Booth IW. Malnutrition at diagnosis of malignancy in childhood common but mostly missed. *Eur J Opediatr* 1991;150:318-322
166. Donaldson SS, Wesley MN, De Wys W, Suskind RM, Jaffe N, Van Eys JA Study of the nutritional status of Pediatrics patient. *Am J Dis Child*.1981;135:1107-1112
167. Vinci E, Rampello E, Zanolì L, Oreste G, Pistone G, Malanguarnera M. Serum carnitine levels in patients with tumoral Cachexia. *Eur J Intern Med*. 2005 Oct;16(6):419-23
168. Mazurek S, Zwerschke W, Jansen-Durr P, Eigenbrodt E: Metabolic cooperation between different oncogenes during cell transformation: interaction between activated ras and HPV-16 E7. *Oncogene* 2001; 20(47): 6891-6898
169. Ko YH, Pedersen PL, Geschwind JF: Glucose catabolism in the rabbit VX2 tumor model for liver cancer: characterization and targeting hexokinase. *Cancer Lett* 2001; 173(1): 83-91
170. Tamai I, Ohashi R, Nezu J, Yabuuchi H, Oku A, Shimane M, Sai Y, Tsuji A. Molecular and functional identification of sodium ion-dependet, high affinity human carnitine transporter OCTN2. *J Biol Chem* 1998;273(32):20378-20382
171. Schlenzig JS, Charpentier C, Rabier D, Kamoun P, Sewell AC, Harpey JP. L-carnitine: a way to decrease cellular toxicity of ifosfamide? *Eur J Pediatr*. 1995 Aug;154(8):686-7
172. Visarius TM, Stucki JW, Lauterburg BH. Inhibition and stimulation of long-chain fatty acid oxidation by chloroacetaldehyde and methylene blue in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289(2):820-4.
173. Mancinelli A, Diddio S, Bissoni R, Graziano F, Lippe P, Calvani M. Urinary excretion of L-carnitine and its short-chain acetyl-L-carnitine in patients undergoing carboplatin treatment. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007;60(1):19-26
174. Pisano C, Vesci L, Milazzo FM, Guglielmi MB, Foderà R, Barbarino M, D'Incalci M, Zucchetti M, Petrangolini G, Tortoreto M, Perego P, Zuco V, Orlandi A, Passeri D, Carminati P, Cavazza C, Zunino F. Metabolic approach to the enhancement of antitumor effect of chemotherapy: a key role of acetyl-L-carnitine. *Clin Cancer Res*. 2010;16:3944-53.
175. Kawasaki N, Lee JD, Shimizu H, Ishii Y, Ueda T. Cardiac energy metabolism at several stages of adriamycin-induced heart failure in rats. *Int J Cardiol*. 1996;55:217-25
176. Abdel-aleem S, el-Merzabani MM, Sayed-Ahmed M, Taylor DA, Lowe JE. Acute and chronic effects of adriamycin on fatty acid oxidation in isolated cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 1997;29:789-97.
177. Lee MG, Pedersen PL. Glucose metabolism in cancer : importance of transcription factor-DNA interactions within a short Segment of the proximal region of the type II hexokinase promoter. *J Biol Chem*. 2003; 278:41047-58
178. Zhou W, Simpson PJ, Mc Fadden JM, Townsend CA, Medghachi SM, Vadlamudi A, Pinn ML, Ronnett GV, Kuhajda FP. Fatty acid synthase inhibition triggers apoptosis during S phase in human cancer cells. *Cancer Res* 2003;63:7330-7
179. Nabeling LC, Lerner E. Implementing a ketogenic diet based on medium-chain triglyceride oil in patients with cancer. *J Am Diet Assoc* 1995;95:693-7
180. Seyfried TN, Shelton LM. Cancer as a metabolic disease. *Nutrition & metabolism* 2010;7:7
181. Moreno-Sanchez R, Rodriguez-Enriquez S, Marin-Hernandez A, Saavedra E. Energy metabolism in tumor cells. *The FEBS Journal* 2007;274: 1393-418.
182. Mamoulakis D, Galanakis E, Dionyssopoulou E, Evangeliou A, Sbyrakis S. Carnitine deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *J of Diabetes and its complications*. 2004;18:271-4

183. Mc Garry JD, Foster DW. An important and simplified radioisotopic assay for the determination of free and esterified carnitine. *J Lipid Res* 1976;12:277
184. Vreken P, Van Lint AEM, Bootsna AH, Overmars H, Wanders RJA, Van Gennip AH. Quantitative plasma acylcarnitine analysis using electrospray tandem mass spectrometry for the diagnosis of organic acidaemias and fatty acid oxidation defects *J Inher Metab. Dis.* 1999; 22:302-6
185. Blau N, Duran M, Gibson K. *Laboratory guide to the methods in biochemical genetics.* Springer 2009
186. Vassault A. Lactate, Pyruvate, Acetoacetate and Hydroxybutyrate in laboratory guide to the methods in Biochemical genetics. Editors Blau N, Duran M, Gibson K. Springer 2009
187. Jones PM, Quinn R, Fennessey PV, Tjoa S, Goodman SI, Fiore S, urlina AB, Rinaldo P, Boriack RL, Bennett MJ. Improved stable isotope dilution-gas chromatography-mass Spectrometry method for serum or plasma free 3- Hydroxy-fatty acids and its utility for the study of disorders of mitochondrial fatty acid β -oxidation. *Chemistry* 2000; 46:149-155
188. Kim KR, Hahn A, Zlatkis A, Horning EC, Middleditch BS. Simultaneous gas chromatography of volatile carboxylic acids as tert-butyl dimethylsilyl derivatives. *J of Chromatography* 1989;468:289-301
189. Yazdanpanah M, Luo X, Lau R, Greenberg M, Fisher LJ, Lehotay DC. Cytotoxic aldehydes as possible markers for childhood cancer. *Free Radic Biol.Med.*1997;23:870-8
190. Vassiliadis S, Evangeliou A, Basta E, Dionyssopoulou E, Dimitriou E, Stiakaki E, Kalmanti M, Athanasakis I. The role of L-carnitine on a restricted number of myeloid leukaemia progenitor cells: Generation of atypical cell types. *Haematologia (Budap).*2002;32:341-53
191. Smith DE, Stevens MCG, Booth IW. Malnutrition at diagnosis of malignancy in childhood common but mostly missed. *Eur J Opediatr* 1991;150:318-22
192. Delaney CE, Hopkins SP, Addison CL. Supplementation with L carnitine does not reduce the efficacy of epirubicin treatment in breast cancer cells. *Cancer Letters* 2007;252:195-207
193. Rogalidou ME, Stiakaki E, Evangeliou A, Kalmanti M. Childhood malignant Diseases: Which is the Carnitine's role? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29:291-2
194. Heuberger W, Berardi S, Jacky E, Pey P, Krahenbuhl S. Increased urinary excretion of carnitine in patients treated with cisplatin. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54:503-8
195. Golper TA, Goral S, Becker BN, Langman CB. L carnitine treatment of anemia. *Am J of Kidney Disease* 2003;41(4)
196. Kooistra MP, Struyvenberg A, Van Es A. The response to recombinant human erythropoietin in patients with anemia of end stage renal disease is correlated with serum carnitine levels. *Nephron* 1991; 57:127-8
197. Zhou W, Mukherjee P, Kiebish MA, Markis WT, Mantis JG, Seyfried TN. The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutr Metab (Lond).* 2007 ;21:4-5
198. Seyfried TN, Mukherjee P. Targeting energy metabolism in brain cancer: review and hypothesis. *Nutr Metab (Lond).* 2005 ; 21:2-30
199. Nicula P, Ruohola H, Alhonen-Hongisto L, Janne J. Carnitine prevents the early mitochondrial damage induced by methylglyoxal bis (guanyldrazone) in L1210 leukemia cells. *Biochem J.* 1985; 228:513-6
200. Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, Malamud S, Culliney B, Lapin J, Portenoy RK, Cruciani NE. Safety tolerability and symptom outcomes associated with L-Carnitine supplementation

- in patients with cancer Fatigue and Carnitine Deficiency : A phase I/II study. *J of pain and Symptom management* 2006;32:551-9
201. Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, Culliney B, Malamud S, Lapin J, Russel K, Portenoy RK, Cruciani NE. L-Carnitine supplementation in patients with advanced cancer and Carnitine Deficiency : A double-blind, placebo controlled- study. *J of pain and Symptom management.* 2009 ;37:622-31
 202. Graziano F, Bissoni R, Catalano V, Silva R, Rovidati S, Mencarini E, Ferraro B, Canestrati F, Baldelli AM, De Gaetano A, Giordani P, Te E, Lai V. Potential role of levocarnitine supplementation for the treatment of chemotherapy induced fatigue in non-anaemic cancer patients. *Br J Cancer* 2002;86:1854-7
 203. Ness KK, Baker KS, Dengel DR, Youngren N, Sibley S, Mertens AC, Gurney JG. Body composition, muscle strength deficits and mobility limitations in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 ; 49:975-81
 204. Brichard B, Vermylen C, Gosseye S, Otte JB, Cornu G. Smooth muscle tumor developing in an immunocompromised child after therapy for leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001; 23:139-41
 205. Rössle C, Pichard C, Roulet M, Bergström J, Bergström J, Fürst P. Muscle carnitine pools in cancer patients. *Clin Nutr.* 1989;8:341-6
 206. Arenas J, Ricoy JR, Encinas AR, Pola P, D'Iddio S, Zeviani M, Didonato S, Corsi M. Carnitine in muscle, serum, and urine of nonprofessional athletes: effects of physical exercise, training, and L-carnitine administration. *Muscle Nerve.* 1991 ;14:598-604.
 207. De la Morena E, Berlanas EJ, Gomez C. Levo-carnitine, its derivatives, and free fatty acids in serum, heart, liver, and muscle of both tumoral and alcoholic rats. *Clin Ther.* 1988;10:672-7
 208. Opalka JR, Gellerich FN, Zierz S. Age and sex dependency of carnitine concentration in human serum and skeletal muscle. *Clin Chem.* 2001;47:2150-3
 209. Anil M, Helvaci M, Ozbal E, Kalenderer O, Anil AB, Dilek M. Serum and muscle carnitine levels in epileptic children receiving sodium valproate. *J Child Neurol.* 2009;24:80-6
 210. Wachter S , Vogt M , Kreis R , Boesch C , Bigler P, Hoppeler H, Krahenbuhl S . Long-term administration of L-Carnitine to humans: effect on skeletal muscle carnitine content and physical performance. *Clin Chim Acta* 2002; 318: 51-61
 211. Bellinghieri G, Savica V, Mallamace A, Di Stefano C, Consolo F, Spagnoli LG, Villaschi S, Palmieri G, Corsi M, Maccari F. Correlation between increased serum and tissue L-carnitine levels and improved muscle symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Clin Nutr.* 1983 ;38:523-31
 212. DiMauro S, Scott C, Penn AS, Rowland LP. Serum carnitine. An index of muscle destruction in man. *Arch Neurol.* 1973;28:186-90
 213. Stephens FB, Constantin-Teodosiu D, Greenhaff PL. New insights concerning the role of carnitine in the regulation of fuel metabolism in skeletal muscle. *J Physiol.* 2007 ; 581:431-44.
 214. Seyfried TN, Mukherjee P: Targeting energy metabolism in brain cancer: review and hypothesis. *Nutr Metab (Lond)* 2005;2:30.
 215. Semenza GL, Artemov D, Bedi A, Bhujwala Z, Chiles K, Feldser D, Laughner E, Ravi R, Simons J, Taghavi P, Zhong H: 'The metabolism of tumours': 70 years later. *Novartis Found Symp* 2001;240:251-260; discussion 260-254.
 216. Ristow M: Oxidative metabolism in cancer growth. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:339-345.

217. Gatenby RA, Gillies RJ: Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer* 2004;4:891-899.
218. Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky B: Mitochondria in cancer cells: what is so special about them? *Trends Cell Biol* 2008;18:165-173.
219. Loeb LA: A mutator phenotype in cancer. *Cancer Res* 2001;61:3230-3239.
220. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B: Genetic instabilities in human cancers. *Nature* 1998;396:643-649.
221. Wokolorczyk D, Gliniewicz B, Sikorski A, Zlowocka E, Masojc B, Debniak T, Matyjasik J, Mierzejewski M, Medrek K, Oszutowska D, Suchy J, Gronwald J, Teodorczyk U, Huzarski T, Byrski T, Jakubowska A, Gorski B, van de Wetering T, Walczak S, Narod SA, Lubinski J, Cybulski C: A range of cancers is associated with the rs6983267 marker on chromosome 8. *Cancer Res* 2008;68:9982-9986.
222. Nowell PC: Tumor progression: a brief historical perspective. *Semin Cancer Biol* 2002;12:261-266.
223. Frezza C, Gottlieb E: Mitochondria in cancer: Not just innocent bystanders. *Semin Cancer Biol* 2008.
224. Gatenby RA, Gillies RJ: Glycolysis in cancer: a potential target for therapy. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:1358-1366.
225. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB: Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009;324:1029-1033.
226. Warburg O: On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123:309-314.
227. Warburg O: The prime cause of cancer and prevention - Part 2. Annual meeting of Nobelists at Lindau, Germany 1969: <http://www.hopeforcancer.com/OxyPlus.htm>.
228. Moreno-Sanchez R, Rodriguez-Enriquez S, Saavedra E, Marin-Hernandez A, Gallardo-Perez JC: The bioenergetics of cancer: is glycolysis the main ATP supplier in all tumor cells? *Biofactors* 2009;35:209-225.
229. Viana MB, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, de Carvalho RI, de Bastos M, Colosimo EA, Silvestrini WS Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child*. 1994;71:304-10.
230. Donaldson SS, Wesley MN, DeWys WD, Suskind RM, Jaffe N, Van Eys J. A study of the nutritional status of pediatric cancer patients. *Am J Dis Child*.1981;135:1107-12.
231. Van Eys J. Nutrition and neoplasia. *Nutr Rev*. 1982;40:353-9.

Serum Carnitine Levels in Childhood Leukemia.

Rogalidou M, Evangeliou A, Stiakaki E, Giahnakis E, Kalmanti M.

J Pediatr Hematol Oncol. 2010 Mar;32(2):e61-9

Childhood malignant diseases: which is the carnitine's role?

Rogalidou ME, Stiakaki E, Evangeliou A, Kalmanti M.

J Pediatr Hematol Oncol. 2007 May;29(5):291-2. Review. No abstract available.