

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Οστικός μεταβολισμός σε πρόωρα νεογνά – Ο ρόλος της παρεντερικής διατροφής»



Βίγλη Μαρία

A.M. 21046

Αθήνα, 2017

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Οστικός μεταβολισμός σε πρόωρα νεογνά – Ο ρόλος της παρεντερικής διατροφής»



ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Σκουρολιάκου Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντερικής και Παρεντερικής Διατροφής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Σκουρολιάκου Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντερικής και Παρεντερικής Διατροφής

Τέντα Ρωξάνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Ανθρώπου

Τσίγκος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Διατροφής και Μεταβολισμού

Ο/Η Βίγλη Μαρία

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

..... στον αδερφό μου
εκεί ψηλά

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η ολοκλήρωση αυτής της πτυχιακής υλοποιήθηκε με την υποστήριξη ενός αριθμού ανθρώπων στους οποίους θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου.

Πρώτα θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, Σκουρολιάκου Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντερικής και Παρεντερικής Διατροφής, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην ανάθεση του θέματος αυτού, καθώς και την βοήθεια καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας.

Επιπλέον θα ήθελα να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου, η οποία όντας δίπλα μου σε κάθε μου βήμα, μου έδινε κουράγιο και δύναμη να συνεχίζω να μάχομαι τις αντιξοότητες που προέκυπταν κατά τη διάρκεια της φοίτησής μου και κατά τη διάρκεια της πτυχιακής μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1 Προωρότητα	15
1.1 Γενικά	16
1.2 Ορισμός.....	16
1.3 Ταξινόμηση.....	17
1.4 Επιδημιολογία.....	18
1.5 Αιτίες Προωρότητας.....	21
1.5.1 Πολλαπλή Κύηση.....	21
1.5.2 Πρόωρη Ρήξη Υμένων	22
1.5.3 Λοιμώξεις Γεννητικού Συστήματος	23
1.5.4 Σακχαρώδης Διαβήτης	23
1.5.5 Κάπνισμα.....	25
1.5.6 Αλκοόλ	26
1.5.7 Ναρκωτικά.....	26
1.5.8 Stress, Εργασία και Φυσική Δραστηριότητα	27
1.5.9 Ηλικία της Μητέρας	28
1.5.10 Κοινωνικό Υπόβαθρο.....	28
1.5.11 Έλλειψη Προγεννητικής Φροντίδας	28
1.5.12 Φύλο του Νεογνού	29
1.5.13 Φυλή	29
1.5.14 Χρονικό Διάστημα μεταξύ Εγκυμοσύνων	30
1.5.15 Παχυσαρκία.....	30
1.5.16 Διατροφή της Μητέρας	31
1.6 Προβλήματα Πρόωρων Νεογνών	31
1.6.1 Το Αναπνευστικό Σύστημα.....	31
1.6.2 Το Κυκλοφορικό Σύστημα.....	32
1.6.3 Το Ανοσοποιητικό Σύστημα	33
1.6.4 Τη Θερμορύθμιση	33
1.6.5 Νεφρούς.....	34
1.6.6 Το Αιμοποιητικό Σύστημα	34

1.6.7	Το Γαστρεντερικό Σύστημα	35
1.6.8	Το Νευρικό Σύστημα	35
1.6.9	Μεταβολικές Διαταραχές	35
1.6.10	Τη Διατροφή του Πρόωρου Νεογνού	39
2	Οστικός Μεταβολισμός	40
2.1	Ο Ανθρώπινος Σκελετός και οι Λειτουργίες του.	41
2.2	Σύσταση των Οστών.....	41
2.3	Είδη Οστίτη Ιστού	42
2.4	Οστικός Μεταβολισμός	43
2.4.1	Κατασκευή των Οστών	44
2.4.2	Οστική Ανακατασκευή.....	44
2.5	Παράγοντες που επηρεάζουν τον Οστικό Μεταβολισμό.	46
2.5.1	Ορμόνες.....	46
2.5.2	Αυξητικοί Παράγοντες – Κυτταροκίνες	52
2.6	Ο Ρόλος της Διατροφής στον Οστικό Μεταβολισμό	53
2.6.1	Μακροθρεπτικά Συστατικά.....	53
2.6.2	Μικροθρεπτικά Συστατικά.....	55
2.7	Οστεοπενία Προωρότητας.....	62
3	Παρεντερική Διατροφή	66
3.1	Εισαγωγή στην Παρεντερική Διατροφή.....	67
3.2	Ενδείξεις – Αντενδείξεις Παρεντερικής Διατροφής.....	67
3.3	Είδη Παρεντερικής Διατροφής.....	68
3.3.1	Απλά Ενδοφλέβια Διαλύματα	69
3.3.2	Περιφερική Παρεντερική Διατροφή (ΠΠΔ)	69
3.3.3	Κεντρική Παρεντερική Διατροφή (ΚΠΔ) ή Ολική Παρεντερική Διατροφή από κεντρική φλέβα (ΟΠΔ)	70
3.4	Επιπλοκές Ολικής Παρεντερικής Διατροφής.....	71
3.5	Παρεντερική Διατροφή σε Πρόωρα Νεογνά.....	72
3.6	Σύσταση των Διαλυμάτων Ολικής Παρεντερικής Διατροφής των Νεογνών 73	
3.6.1	Νερό και Ηλεκτρολύτες	73

3.6.2	Ενέργεια.....	76
3.6.3	Πρωτεΐνες	77
3.6.4	Υδατάνθρακες	79
3.6.5	Λίπος.....	80
3.6.6	Ασβέστιο, Φώσφορος και Μαγνήσιο	81
3.6.7	Μέταλλα και Ιχνοστοιχεία	82
3.6.8	Βιταμίνες	84
4	Συμπέρασμα.....	86
5	Βιβλιογραφία	91

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πρόωρη γέννηση αποτελεί ένα παγκόσμιο φαινόμενο και είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της νεογνικής θνησιμότητας και νοσηρότητας και έχει μακροπρόθεσμες αρνητικές συνέπειες για την υγεία.

Τα πρόωρα και χαμηλού βάρους νεογνά βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για χαμηλή οστική μάζα και μεταβολική οστική νόσο επειδή χάνουν το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, που αποτελεί και τη σημαντικότερη περίοδο μεταφοράς θρεπτικών συστατικών, και κυρίως ασβεστίου και φωσφόρου, από τη μητέρα στο έμβρυο, που οδηγεί σε μεγάλη ανάγκη ασβεστίου, φωσφόρου και βιταμίνης D.

Η μεταβολική νόσος των οστών χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική πυκνότητα που οφείλεται σε ανεπαρκή επιμετάλλωση του οστού ή σε αυξημένη απορρόφηση του οστού. Πιο συχνά η μεταβολική νόσος των οστών εμφανίζεται ως αποτέλεσμα ανεπαρκών αποθεμάτων ασβεστίου και φωσφόρου, που επιδεινώνεται λόγω ανεπαρκούς πρόσληψης και του υψηλού βαθμού σκελετικής ανάπτυξης που εμφανίζεται τις εβδομάδες μετά τη γέννηση.

Η παρεντερική διατροφή χρησιμοποιείται για τη θεραπεία νεογνών που η σίτισή τους μέσω στοματικής ή εντερικής οδού είναι αδύνατη, ανεπαρκής ή επικίνδυνη λόγω δυσπλασίας, νόσου ή προωρότητας. Οι αποφάσεις για τον τρόπο σίτισης του βρέφους εξαρτώνται από τη διάρκεια της κύησης και την κλινική κατάσταση του πρόωρου βρέφους. Εφόσον κριθεί κατάλληλη η χορήγηση παρεντερικής σίτισης θα πρέπει να ξεκινήσει όσο το δυνατόν συντομότερα μετά τη γέννηση, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η απώλεια βάρους, να διορθωθεί η ενδομήτρια ανάπτυξη και η κακή εναπόθεση θρεπτικών συστατικών του εμβρύου και να αποφευχθεί ο περιορισμός της εξωμήτριας ανάπτυξης. Ο στόχος της παρεντερικής διατροφής είναι η σίτιση του βρέφους με την πλέον δυνατή φυσιολογική μέθοδο, η οποία θα παρέχει στο βρέφος τα απαιτούμενα θρεπτικά συστατικά για την ανάπτυξή του, χωρίς να δημιουργεί κλινικές επιπλοκές, καθώς και η επίτευξη ενός ρυθμού μεταγεννητικής ανάπτυξης παρόμοιο με εκείνον ενός φυσιολογικού εμβρύου στην ίδια εμβρυική ηλικία.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να αναλυθεί η υπάρχουσα βιβλιογραφία όσον αφορά την επίδραση της παρεντερικής διατροφής στον οστικό μεταβολισμό των πρόωρων νεογνών.

Το συμπέρασμα που προέκυψε μετά την συγγραφή της εργασίας είναι ότι η παρεντερική διατροφή παρά την εμφάνιση κάποιων μειονεκτημάτων και την λιγοστή βιβλιογραφία έχει θετική συσχέτιση με την οστική υγεία των πρόωρων νεογνών και πρέπει να επιλέγεται όπου κρίνεται απαραίτητη ώστε τα νεογνά να ευνοούνται από τα προσφερόμενα οφέλη της.

Λέξεις κλειδιά: προωρότητα, οστό, μεταβολισμός, παρεντερική, διατροφή

ABSTRACT

Preterm birth is a global phenomenon and the main determinant of neonatal mortality and morbidity and has long-term adverse health effects.

Preterm and low-weight neonates are at high risk for low bone mass and metabolic bone disease because they lose the last trimester of pregnancy, which is also the most important period of nutrient transfer, especially of calcium and phosphorus, from mother to fetus leading in great need of calcium, phosphorus and vitamin D.

Bone metabolic disease is characterized by reduced bone density due to insufficient bone mineralization or increased bone resorption. More often metabolic bone disease occurs as a result of insufficient calcium and phosphorus stores, which is aggravated by poor intake and high skeletal growth occurring in the weeks after birth.

Parenteral nutrition is used to treat infants who are unable to be fed through oral or intestinal tract because it is impossible, inadequate or dangerous due to dysplasia, disease or prematurity. Decisions on how to feed the infant depend on the length of pregnancy and the clinical condition of the infant. If parenteral feeding is considered appropriate, it should be started as soon as possible after birth in order to minimize weight loss, correct intrauterine growth and the poor embryo nutrient deposition, and avoid the limitation of extrauterine growth. The goal of parenteral nutrition is to feed the infant with the most physiological method possible to provide the infant with the necessary nutrients for its development without creating clinical complications and to achieve a postnatal growth rate similar to that of a normal fetus at the same post-conceptual age.

The aim of this paper is to analyze the existing literature on the effect of parenteral nutrition on the bone metabolism of premature neonates.

The conclusion that emerged after writing this paper is that parenteral nutrition despite the appearance of some disadvantages and scarce literature has a positive correlation with the bone health of preterm newborns and should be chosen where it is necessary for the newborn to be favored by the benefits offered.

Keywords: prematurity, bone, metabolism, parenteral, nutrition

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικ. 1.1: Παγκόσμια κατανομή πρόωρου τοκετού.....σελ.	19
Εικ. 2.1: Εγκάρσια τομή ενός μικρού μέρους του οστού.....σελ.	42
Εικ. 2.2: Η δομή ενός μακρού οστού.....σελ.	43
Εικ. 2.3: Οστική ανακατασκευή.....σελ.	46
Εικ. 2.4: Λειτουργία της παραθορμόνης για διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου	σελ. 49
Εικ. 2.5: Παραγωγή της βιταμίνης D και συμμετοχή της στην ομοιοστασία του ασβεστίου.....σελ.	51
Εικ. 2.6: Μηχανισμός διατήρησης σταθερών συγκεντρώσεων ασβεστίου.....σελ.	57
Εικ. 3.1: Πιθανά σημεία χορήγησης παρεντερικής διατροφής	σελ. 70
Εικ. 4.1: Ασβέστιο και φώσφορος που παρέχονται παρεντερικά σε πρόωρα νεογνά ...σελ.	87

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίν. 1.1: Ταξινόμηση των νεογνών σύμφωνα με την ηλικία κύησης, το βάρος γέννησης και το βάρος σε σχέση με την ηλικία κύησης.....σελ.	17
Πίν. 1.2: Αίτια νεογνικής υπασβεστιαϊμίας	σελ. 36
Πίν. 2.1: Ημερήσιες συνιστώμενες προσλήψεις πρωτεϊνών ανάλογα με την ηλικία	σελ. 54
Πίν. 2.2: Ημερήσιες συνιστώμενες προσλήψεις ασβεστίου ανάλογα με την ηλικία	σελ. 57
Πίν. 2.3: Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη μαγνησίου	σελ. 60
Πίν. 2.4: Πρόσληψη βιταμίνης D	σελ. 61
Πίν. 3.1: Παρεντερική πρόσληψη υγρών κατά την πρώτη εβδομάδα	σελ. 75
Πίν. 3.2: Συνιστώμενη πρόσληψη Na, K, Cl	σελ. 76
Πίν. 3.3: Ρυθμός χορήγησης ενέργειας	σελ. 77
Πίν. 3.4: Συνιστώμενη χορήγηση αμινοξέων	σελ. 78
Πίν. 3.5: Ρυθμός χορήγησης γλυκόζης	σελ. 79
Πίν. 3.6: Ρυθμός χορήγησης λιπαρών οξέων	σελ. 81
Πίν. 3.7: Χορηγούμενες δόσεις Ca, P, Mg	σελ. 82
Πίν. 3.8: Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη ιχνοστοιχείων	σελ. 84
Πίν. 3.9: Δοσολογία βιταμινών για νεογνά	σελ. 85

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Διάγρ. 1.1: Καμπύλες ενδομήτριας ανάπτυξης ανάλογα με την ΗΚ και ΒΓ.....σελ.	18
Διάγρ. 1.2: Πρόωρες γεννήσεις ανά ηλικία κύησης και περιοχή για το 2010σελ.	19
Διάγρ. 1.3: Αυξανόμενο χάσμα επιβίωσης για τα πρόωρα νεογνά σε όλο τον κόσμοσελ.	21

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

WHO	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
HK	Ηλικία Κύησης
BΓ	Βάρος Γέννησης
XBΓ	Χαμηλού Βάρους Γέννησης
ΠXBΓ	Πολύ Χαμηλού Βάρους Γέννησης
ΕΠXBΓ	Εξαιρετικά Πολύ Χαμηλού Βάρους Γέννησης
PROM	Πρόωρη Ρήξη Υμένων
ΣΑΔ	Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας
ΑΑΠ	Ανοιχτός Αρτηριακός Πόρος
NEK	Νεκρωτική Εντεροκολλίτιδα
ATP	Τριφωσφορική Αδενοσίνη
Ca	Ασβέστιο
P	Φώσφορος
Mg	Μαγνήσιο
PTHrP	Παραθυρεοειδής Ορμόνη
IL	Ιντερλευκίνη
GH	Αυξητική Ορμόνη
IGF-1	Ινσουλινόμορφος Αυξητικός Παράγοντας 1
PTH	Παραθορμόνη
MB	Μοριακό Βάρος
TGF-	Μετατρεπτικός Αυξητικός Παράγοντας
DNA	Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ
RDA	Ημερήσια Συνιστώμενη Πρόσληψη
MGP	Matrix Gla Protein
QUS	Ποσοτική Υπερηχομετρία
DXA	Απορροφησιομετρία διπλής ενέργειας ακτίνων χ
ΠΔ	Παρεντερική Διατροφή
ΟΠΔ	Ολική Παρεντερική Διατροφή
Na	Νάτριο
K	Κάλιο
PUFA	Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
CSPEN	Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition

Κεφάλαιο 1

1 Προωρότητα



1.1 Γενικά

Η πρόωρη γέννηση είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της νεογνικής θνησιμότητας και νοσηρότητας και έχει μακροπρόθεσμες αρνητικές συνέπειες για την υγεία (Goldberg et al., 2008; Steer, 2005; Simhan & Caritis, 2007) και της καταλογίζεται το 27% από τους περίπου 4 εκατομμύρια θανάτους νεογνών σε όλο τον κόσμο κάθε χρόνο (Lawn, et al., 2005). Τα παιδιά που γεννιούνται πρόωρα έχουν υψηλότερα ποσοστά εγκεφαλικής παράλυσης, αισθητικά ελλείμματα, μαθησιακές δυσκολίες και ασθένειες του αναπνευστικού συστήματος σε σύγκριση με τα παιδιά που γεννήθηκαν τελειόμηνα. Η νοσηρότητα που σχετίζεται με τον πρόωρο τοκετό επεκτείνεται συχνά και στην μετέπειτα ζωή τους, με αποτέλεσμα τεράστιο σωματικό, ψυχολογικό και οικονομικό κόστος (Steer, 2005; Simhan, & Caritis, 2007).

1.2 Ορισμός

Η ανθρώπινη φυσιολογική κύηση διαρκεί περίπου 40 εβδομάδες, κατά την διάρκεια των οποίων το έμβryo μεγαλώνει, τα όργανά του ωριμάζουν και αποθηκεύονται θρεπτικά συστατικά. Έτσι το έμβryo προετοιμάζεται για την μετέπειτα εξωμήτρια ζωή. Όταν ένα βρέφος γεννιέται πρόωρα διακόπτεται απότομα η παροχή των θρεπτικών συστατικών από τη μητέρα στο έμβryo καθώς και ο μέχρι εκείνη τη στιγμή ρυθμός αύξησης και ανάπτυξης. Εφόσον το έμβryo δεν έχει ωριμάσει και δεν έχει επέλθει η πλήρη ανάπτυξή του, τα συστήματα των οργάνων του δεν μπορούν να στηρίξουν την εξωμήτρια ζωή. Έτσι το έμβryo καθίσταται βιολογικά ανώριμο (Κατσιλάμπρου et al., 2000).

Ως πρόωρα νεογνά έχουν οριστεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO. int, 2012) εκείνα που γεννιούνται πριν ολοκληρωθεί η 37^η εβδομάδα κύησης. Αν και η ομάδα των βρεφών με τη μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνησιμότητα είναι εκείνα που έχουν γεννηθεί πριν τις 32 εβδομάδες, τα βρέφη που έχουν γεννηθεί μεταξύ 32 και 36 εβδομάδων αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο αριθμό των πρόωρων γεννήσεων (Κατσιλάμπρου et al., 2000; Baylev, 2014).

1.3 Ταξινόμηση

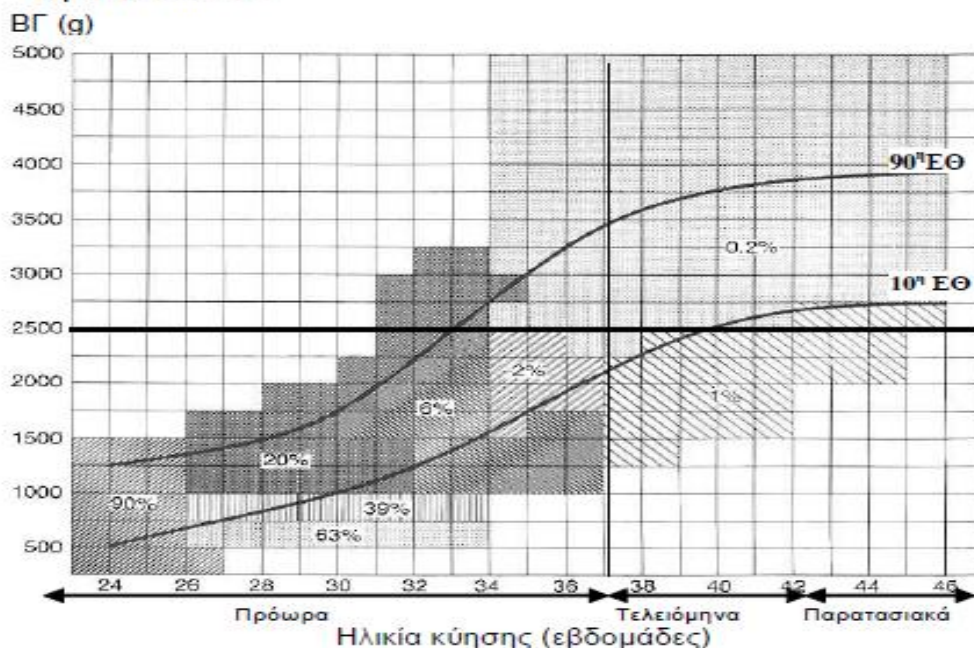
Τα πρόωρα νεογνά ταξινομούνται σύμφωνα με την ηλικία κύησης, το βάρος γέννησης και το βάρος σε σχέση με τη ηλικία κύησης. Στον πίνακα 2.1 καταγράφονται οι ανάλογες ταξινομήσεις. Από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) έχουν υιοθετηθεί ως κατώτατο βάρος γέννησης τα 500g, (22 εβδομάδων) και τοκετό κάτω από τα όρια αυτά να χαρακτηρίζεται ως αποβολή (Διαμαντή, 2008).

Πίνακας 1.1: Ταξινόμηση των νεογνών σύμφωνα με την ηλικία κύησης, το βάρος γέννησης και το βάρος σε σχέση με την ηλικία κύησης (Διαμαντή, 2008).

Ηλικία Κύησης	A. πρόωρα (νεογνά με ΗΚ < 37 εβδομάδες) B. τελειόμηνα (νεογνά με ΗΚ 37-41 εβδομάδες) Γ. παρατασιακά (νεογνά με ΗΚ ≥ 42 εβδομάδες)
Βάρος Γέννησης	A. χαμηλού βάρους γέννησης (XBΓ) με ΒΓ < 2500g B. πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (ΠXBΓ) με ΒΓ < 1500g Γ. εξαιρετικά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (ΕΠXBΓ) με ΒΓ < 1000g
Σύμφωνα με ΗΚ και το ΒΓ	A. κανονικά για την ΗΚ νεογνά (ΒΓ: 10 ^η -90 ^η εκ. θέση για την ΗΚ) B. μικρά για την ΗΚ νεογνά (ΒΓ < 10 ^η εκ. θέση για τη ΗΚ) Γ. μεγάλα για την ΗΚ νεογνά (ΒΓ > 90 ^η εκ. θέση για τη ΗΚ)

Στην ομάδα των νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης συμπεριλαμβάνονται δύο διαφορετικές ομάδες, τα νεογνά που είναι μικρά για την ηλικία κύησης και τα πρόωρα νεογνά (Διάγραμμα 1.1). Στις αναπτυγμένες χώρες τα περισσότερα XBΓ νεογνά είναι πρόωρα (ποσοστό περίπου 70%), ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι δυστροφικά τελειόμηνα νεογνά (Διαμαντή, 2008).

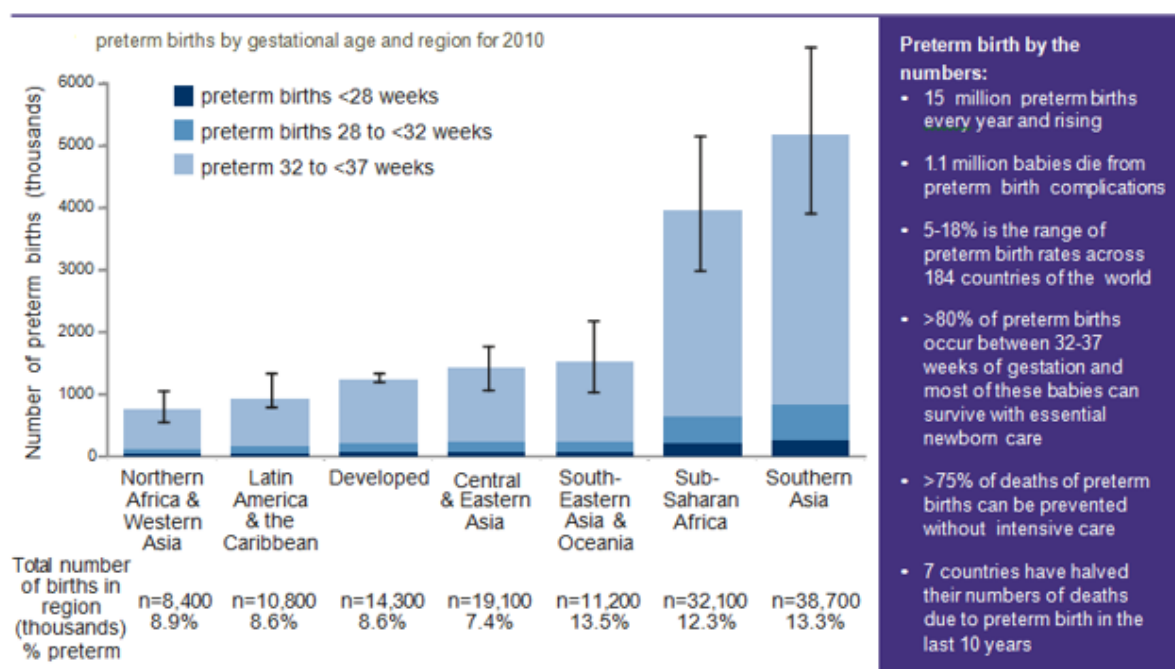
Διάγραμμα 1.1: Καμπύλες ενδομήτριας ανάπτυξης ανάλογα με την ΗΚ και ΒΓ.



1.4 Επιδημιολογία

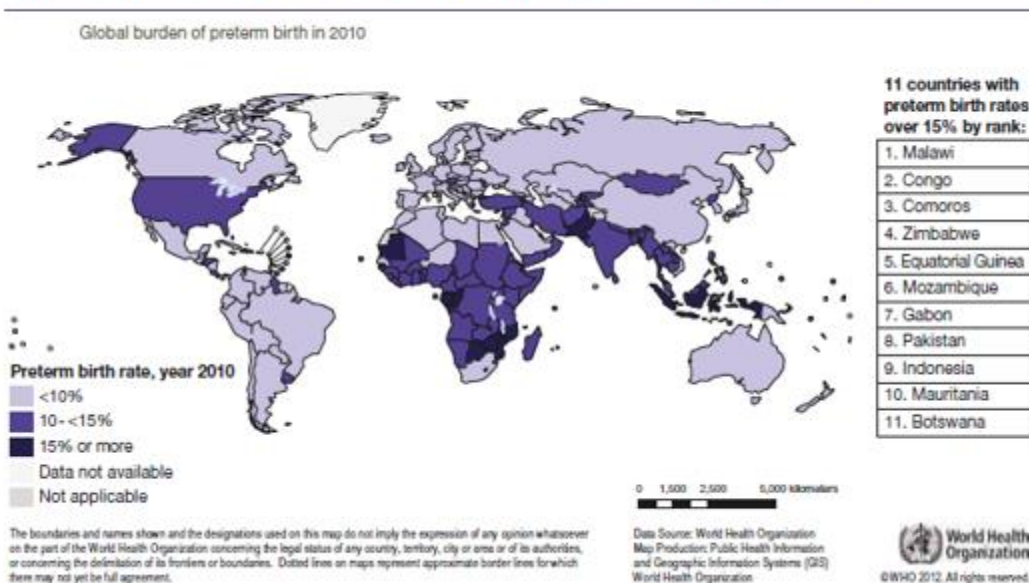
Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο 15 εκατομμύρια βρέφη γεννιούνται πολύ νωρίς (πριν τις 37 εβδομάδες). Αυτό είναι περισσότερο από 1 στα 10 μωρά (WHO, 2016). Στην Ευρώπη και σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες το πρόωρο ποσοστό γεννήσεων είναι γενικά 5 με 9%, και στις ΗΠΑ έχει αυξηθεί ακόμη και στο 12 με 13% τις τελευταίες δεκαετίες (Goldberg et al., 2008). Περισσότερο από το 60% των πρόωρων γεννήσεων συμβαίνουν στην Αφρική και τη Νότια Ασία (Διάγραμμα 1.2). Οι 10 χώρες με τους υψηλότερους αριθμούς περιλαμβάνουν τη Βραζιλία, τις Ηνωμένες Πολιτείες, την Ινδία και τη Νιγηρία, αποδεικνύοντας ότι η πρόωρη γέννηση είναι πραγματικά ένα παγκόσμιο πρόβλημα. Από τις 11 χώρες με πρόωρα ποσοστά γεννήσεων άνω του 15%, όλες εκτός από δύο βρίσκονται στην Αφρική (Εικόνα 1.1). Στις χώρες με χαμηλότερο εισόδημα, κατά μέσο όρο, το 12% των μωρών γεννιέται πολύ νωρίς σε σύγκριση με το 9% στις χώρες με υψηλότερα εισοδήματα. Εντός των χωρών, οι φτωχότερες οικογένειες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο (WHO et al., 2012). Από 65 χώρες με αξιόπιστα δεδομένα τάσεων, όλες εκτός από 3 δείχνουν αύξηση των ποσοστών πρόωρων γεννήσεων τα τελευταία 20 χρόνια. Πιθανές αιτίες για αυτό περιλαμβάνουν καλύτερη μέτρηση, αύξηση της μητρικής ηλικίας και υποκείμενα προβλήματα υγείας της μητέρας όπως διαβήτης και υψηλή αρτηριακή πίεση, μεγαλύτερη χρήση θεραπειών υπογονιμότητας που οδηγούν σε αυξημένους ρυθμούς πολλαπλών κυήσεων και αλλαγές στις μαιευτικές πρακτικές (WHO, 2016).

Διάγραμμα 1.2: Πρόωρες γεννήσεις ανά ηλικία κύησης και περιοχή για το 2010 (WHO et al., 2012).



Όσον αφορά την Ελλάδα σε μία ανασκόπηση του 2010, που έγινε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), βρέθηκε ότι το ποσοστό πρόωρων γεννήσεων ήταν 6,6%. Συγκεκριμένα το 2010 ο αριθμός των γεννήσεων στην Ελλάδα ανερχόταν σε 117.600, εκ των οποίων οι 7800 ήταν πρόωρες. Από το 1990 μέχρι το 2010 παρατηρήθηκε στην Ελλάδα μια αύξηση του ποσοστού των πρόωρων γεννήσεων της τάξης του 1,9% (Blencowe et al., 2012).

Εικόνα 1.1: Παγκόσμια κατανομή πρόωρου τοκετού. (WHO et al., 2012)



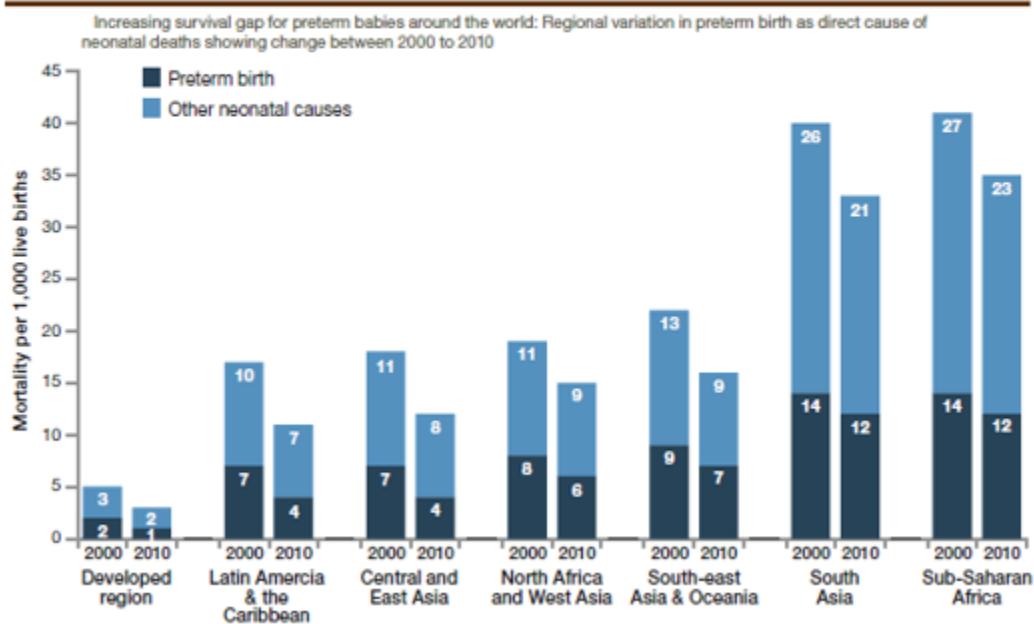
Ο πρόωρος τοκετός μπορεί να διαχωριστεί σε τρεις κατηγορίες με ανάλογα ποσοστά: πρόωρη κύηση (40-45%), πρόωρες γεννήσεις μετά από πρόωρη ρήξη μεμβρανών (25-30%) και πρόωρες γεννήσεις που προκαλούνται για ιατρικούς λόγους (30-35%), παράδειγμα λόγω της ενδομήτριας επιδείνωσης του περιβάλλοντος (λοίμωξη, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης) ή σημαντική διακινδύνευση της υγείας της μητέρας (π.χ. προεκλαμψία ή καρκίνος). Το 5% των πρόωρων γεννήσεων εμφανίζονται σε λιγότερο από 28 εβδομάδες (ακραία προωρότητα), το 15% σε 28-31 εβδομάδες (σοβαρή προωρότητα), το 20% σε 32-33 εβδομάδες (μέτρια προωρότητα), και το 60-70% σε 34-36 εβδομάδες (μικρής προωρότητας) (Goldberg et al., 2008).

Τα τελευταία χρόνια η επιβίωση των πρόωρων νεογνών και ειδικά αυτών με ΗΚ< 28 εβδομάδες έχει βελτιωθεί σημαντικά. Τη δεκαετία του '70, ένα νεογνό με ΒΓ<1000g ήταν απίθανο να επιβιώσει. Σήμερα, η επιβίωση των νεογνών με ΗΚ 24, 25 και 26 εβδομάδες είναι περίπου 50%, 60% και 80% αντίστοιχα, ενώ για τα νεογνά με ΗΚ>26 εβδομάδες και ΒΓ>1250g η επιβίωση ξεπερνά το 90% (Διαμαντή, Ε., 2008). Παρά τις προόδους που παρατηρήθηκαν τα τελευταία χρόνια στην επιβίωση των πρόωρων νεογνών, η προωρότητα σε παγκόσμιο επίπεδο, παραμένει κύρια αιτία θανάτου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών και ευθύνεται για σχεδόν 1 εκατομμύριο θανάτους το 2015 (WHO, 2016).

Οι ανισότητες στα ποσοστά επιβίωσης σε ολόκληρο τον κόσμο είναι έντονες. Υπάρχει μια δραματική διαφορά στην επιβίωση των πρόωρων βρεφών ανάλογα με το πού γεννιούνται. Για παράδειγμα, περισσότερο από το 90% των εξαιρετικά πρόωρων βρεφών (<28 εβδομάδων) που γεννιούνται σε χώρες με χαμηλό εισόδημα πεθαίνουν μέσα στις πρώτες ημέρες της ζωής τους αλλά λιγότερο από το 10% των βρεφών τέτοιων κυήσεων πεθαίνουν σε χώρες υψηλού εισοδήματος, ένα χάσμα επιβίωσης 10:90 (WHO et al., 2012).

Στην Ελλάδα ο αριθμός των θανάτων οφειλόμενοι σε πρόωρη γέννηση ήταν 200, κατατάσσοντας έτσι την Ελλάδα στη θέση 119 των θανάτων λόγω επιπλοκών πρόωρου τοκετού (Li Liu et al., 2012).

Διάγραμμα 1.3: Αυξανόμενο χάσμα επιβίωσης για τα πρόωρα νεογνά σε όλο τον κόσμο. (WHO, et al., 2012)



1.5 Αιτίες Προωρότητας

Η πρόωρη γέννηση ενός βρέφους μπορεί να προκληθεί από έναν παράγοντα ή από συνδυασμό πολλών παραγόντων. Οι παράγοντες αυτοί δεν επιδρούν πάντα με τον ίδιο τρόπο και δεν είναι βέβαιο ότι θα οδηγήσουν σε γέννηση πρόωρου βρέφους. Ωστόσο η αιτία των περισσότερων πρόωρων γεννήσεων είναι άγνωστη. Οι κυριότεροι παράγοντες στους οποίους εκτιμάται ότι οφείλεται η γέννηση πρόωρων νεογνών είναι οι ακόλουθοι (Κώσταλος, 1996; Behrman & Butler, 2007; Goldenberg et al., 2008).

1.5.1 Πολλαπλή Κύηση

Η πολύδυμη κύηση συμμετέχει κατά 10% περίπου στην αιτιολογία του πρόωρου τοκετού (Αραβαντινός, 1989) και έχει περισσότερες πιθανότητες από την απλή να καταλήξει σε πρόωρο τοκετό. Τα δίδυμα είναι σχετικά συνηθισμένα, εμφανίζονται σε περίπου 1 από 80 έγκυες (Shapiro & Γεωργικόπουλος, 2001).

Αιτία κατά την πολύδυμη κύηση για τον πρόωρο τοκετό, είναι η υπερδιάταση της μήτρας. Υπάρχει πιθανότητα η μεγάλη παραγωγή προσταγλανδινών να είναι αιτία για την πρόκληση του

πρόωρου τοκετού. Μπορεί επίσης από μηχανική απόφραξη εξαιτίας του πλακουντιακού οιδήματος, να εμποδίζεται η ροή δια μέσου του μυομητρίου (Haghighi et al., 2013).

Η μέση διάρκεια κύησης για τις δίδυμες είναι 36 εβδομάδες και για τις τρίδυμες περίπου 33 εβδομάδες. Το 10% των διδύμων, το 25% των τριδύμων και περισσότερο του 50% των τετράδυμων έχουν βάρος γέννησης μικρότερο των 1500g. Τα νεογνά των πολύδυμων κυήσεων έχουν χαμηλό βάρος γέννησης, με μέσο όρο 2500g για δίδυμα και 1800g για τα τρίδυμα. Στις μονοχοριακές κυήσεις λόγω του χαμηλού βάρους γέννησης υπάρχει υψηλή περιγεννητική θνησιμότητα. Στις πολύδυμες κυήσεις παρατηρείται αυξημένη βρεφική θνησιμότητα, καθώς και σχεδόν διπλάσια πιθανότητα σοβαρής νεογνικής αναπηρίας σε σχέση με τις μονήρεις κυήσεις. Η περιγεννητική θνησιμότητα είναι 4,5 φορές μεγαλύτερη στα δίδυμα και 9 φορές μεγαλύτερη στα τρίδυμα σε σχέση με αυτή των μονήρων (Γκριμπίζης & Μίκος, 2003).

Μελέτες δείχνουν ότι στη χώρα μας αυξάνονται οι πολύδυμες κυήσεις με ποσοστό σχεδόν ίδιο με αυτό στις ευρωπαϊκές χώρες. Οι πολύδυμες κυήσεις συνοδεύονται από μεγάλη πιθανότητα επιπλοκών όπως ο πρόωρος τοκετός, η γέννηση χαμηλού βάρους νεογνού, η προεκλαμψία, η αναιμία, η αιμορραγία μετά τον τοκετό, η υπολειπόμενη ανάπτυξη εμβρύου, η νεογνική νοσηρότητα, η βρεφική θνησιμότητα, η εγκεφαλική παράλυση, οι μαθησιακές δυσκολίες και τα προβλήματα στην ομιλία και τη συμπεριφορά του παιδιού (Γκριμπίζης & Μίκος, 2003).

1.5.2 Πρόωρη Ρήξη Υμένων

Αυτόματη ρήξη των υμένων μια ώρα ή περισσότερο πριν την έναρξη του τοκετού ορίζεται ως **πρόωρη ρήξη των υμένων (PROM)**. Η PROM επιπλέκει περίπου το 10% από τις ολοκληρωμένες εγκυμοσύνες και μέχρι 30% των πρόωρων. Οι πιο συνηθισμένοι παράγοντες κινδύνου που γνωρίζουμε είναι το τραύμα (συνουσία ή πυελική εξέταση), ακατάλληλος τράχηλος, λοίμωξη ή υδράμνιο με υπέρμετρο ποσό εναμνίου υγρού. Η μέγιστη επιπλοκή που ακολουθεί την πρόωρη ρήξη υμένων είναι η χοριοαμνιονίτιδα του χόριου και του αμνίου ή μια λοίμωξη μέσα στον αμνιακό σάκο. Όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της PROM τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα ανάπτυξης μητρικής σηψαιμίας. Υπάρχουν επίσης πολλοί κίνδυνοι για το νεογνό ανάλογα με την ωριμότητα, που συμπεριλαμβάνει λοίμωξη και πρόπτωση του ομφάλιου λώρου (Shapiro & Γεωργικόπουλος, 2001).

Η πρόωρη ρήξη των υμένων κάτω των 32 εβδομάδων ευθύνεται για σημαντικό ποσοστό περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας, καθώς και για μητρικές επιπλοκές, όπως η

μετά τον τοκετό ενδομητρίτιδα. Αυτό συμβαίνει σε 2-4% των κύσεων και ευθύνεται για το 30-40% όλων των πρόωρων τοκετών. Προκειμένου να διερευνηθούν οι συνθήκες που διαμορφώνονται μετά τη ρήξη των υμένων, να εκτιμηθεί το βάρος του εμβρύου και να ληφθούν αποφάσεις για τερματισμό ή συνέχιση της εγκυμοσύνης εφαρμόζεται η χρήση των υπερήχων (Ασημακόπουλος, 2003).

1.5.3 Λοιμώξεις Γεννητικού Συστήματος

Οι ενδομήτριες λοιμώξεις είναι μία συχνή και σημαντική αιτία που μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την προωρότητα (Goldenberg, 2000). Η λοίμωξη κατά τη διάρκεια ή μετά τον τοκετό, συνηθέστερα αναφέρεται σε λοίμωξη της μήτρας και των περιβαλλόντων ιστών. Οι μηχανισμοί με τους οποίους οι ενδομήτριες λοιμώξεις οδηγούν σε πρόωρο τοκετό σχετίζονται με την ενεργοποίηση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος (Romero, 2006). Η βαρύτητα των λοιμώξεων ποικίλει από μέτρια- έως βαριά-απειλητική για τη ζωή. Κάποιες από τις βαρύτερες λοιμώξεις μπορούν να εμφανιστούν εντός λίγων ωρών από τον τοκετό και είναι συχνά ευκαιριακές, χωρίς να σχετίζονται με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου. Απαιτείται επαγρύπνηση, έγκαιρη διάγνωση και επιθετική αντιμετώπιση (Cobo et al., 2012).

Οι συχνότερα ευρισκόμενοι μικροοργανισμοί είναι οι στρεπτόκοκκοι της ομάδας B, άλλοι τύποι στρεπτόκοκκων, η *Cardnerella vaginalis*, η *Escherichia coli*, τα *Bacteroides* και *Peptostreptococcus* sp. Σε ποσοστό περίπου 50% των ανιουσών λοιμώξεων από τη μήτρα εμπλέκονται τα *Chlamydia trachomatis*. Παράγοντες κινδύνου από λοιμώξεις είναι η καισαρική τομή (10-20πλάσια αύξηση του κινδύνου), επεμβατικές μέθοδοι στη διάρκεια του τοκετού, πρόωμη ρήξη των υμένων και πρόωρος τοκετός (Clowse et al., 2013).

1.5.4 Σακχαρώδης Διαβήτης

Οι διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων παρουσιάζονται συχνά κατά την κύηση και 1-3% των γυναικών που είναι έγκυος εμφανίζουν προβλήματα ανοχής στη γλυκόζη. Λόγω της προοδευτικής αύξησης στην αντίσταση στην ινσουλίνη, που αποτελεί και την κυριότερη αιτία, οι ασυμπτωματικές γυναίκες δεν κατορθώνουν να αντιστρέψουν τις διαβητικές τους τάσεις. Άλλοι λόγοι για διαβητογόνο προδιάθεση κατά την κύηση είναι η αυξημένη λιπόλυση και οι μεταβολές στη γλυκονεογένεση που συμβαίνουν φυσιολογικά. Έτσι η ινσουλίνη χορηγούμενη στο 1^ο τρίμηνο της κύησης έχει μεγαλύτερη υπογλυκαιμική δράση απ' ότι στο τελευταίο τρίμηνο. Αυτή η μείωση της δραστηριότητας οφείλεται κυρίως στην ανταγωνιστική

δράση της ανθρώπινης πλακουντιακής χοριακής σωματοτροπίνης. Επίσης καταστροφή της ινσουλίνης από τους νεφρούς και από τις πλακουντιακές ινσουλινάσες καθώς και αντιινσουλινικές δράσεις άλλων ορμονών (κορτιζόλης-οιστριόλης-προγεστερόνης) που παράγονται σε μεγάλες ποσότητες στην κύηση συμβάλλουν στην αντίσταση στην ινσουλίνη (Κώσταλος, 1996).

Ο διαβήτης κύησης διαφέρει από τον ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη (τύπος I) και το μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη (τύπος II) στο ότι συνήθως δεν είναι μόνιμος. Μόλις γεννηθεί το νεογνό, ο διαβήτης εξαφανίζεται επειδή ο λόγος που προκάλεσε την αύξηση της ινσουλίνης έχει εκλείψει. Εάν ο διαβήτης επιμένει επανακαταχωρείται συνήθως σαν τύπου II διαβήτης. Οι γυναίκες που πάσχουν από διαβήτη πριν την εγκυμοσύνη δεν χαρακτηρίζονται ως πάσχουσες από διαβήτη της κύησης όταν είναι έγκυος. Η κύηση μπορεί να δημιουργήσει διαβήτη γιατί προκαλεί παροδικές αλλαγές στον τρόπο που ρυθμίζεται το σάκχαρο του αίματος της μητέρας. Προς το τέλος του δεύτερου τριμήνου το έμβρυο αρχίζει την πιο δραστική του αύξηση. Για την παροχή θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο ο πλακούντας και το σώμα της μητέρας παράγουν ουσίες που αυξάνουν το σάκχαρο του αίματος της μητέρας (Shapiro & Γεωργικόπουλος 2001). Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο μητρικών επιπλοκών (διαβητική κετοξέωση, γλυκοζουρία, υπεργλυκαιμία, υδράμνιο, προεκλαμψία, υπέρτασική νόσος της κύησης, πρόωρος τοκετός, αμφιβληστροειδοπάθεια, λοιμώξεις της ουροποιητικής οδού, ατονία της μήτρας). Τα νεογνά διαβητικών μητέρων παρουσιάζουν τριπλάσιο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών (3-6%) σε σχέση με αυτά των μη διαβητικών μητέρων (1 - 2%). Οι συχνότερες εξ' αυτών είναι οι δυσπλασίες της καρδιάς και των άκρων. Άλλες εμβρυϊκές επιπλοκές περιλαμβάνουν θάνατο του εμβρύου, υδράμνιο, υπερχολερυθριναιμία, υπασβεστιαίμια, υπογλυκαιμία, μακροσωμία, πολυκυτταραιμία, προωρότητα, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και αυτόματη αποβολή (Spiegler et al., 2013).

Στόχοι αντιμετώπισης του σακχάρου είναι η αποκατάσταση των επιπέδων γλυκόζης στον ορό κατά το δυνατό πιο κοντά στο φυσιολογικό, συνδυάζοντας δίαιτα, άσκηση και σε επιλεγμένες ασθενείς χορήγηση ινσουλίνης. Βέλτιστα αποτελέσματα επιτυγχάνονται εφόσον η αντιμετώπιση του διαβήτη ξεκινήσει πριν την εγκυμοσύνη, απαιτείται δε κατάλληλη εκπαίδευση της ασθενούς και της οικογένειάς της. Στις γυναίκες με προϋπάρχοντα διαβήτη πριν την εγκυμοσύνη απαιτείται μεγάλη προσοχή και υπάρχει ανάγκη για αυστηρό έλεγχο και συχνή παρακολούθηση. Στις γυναίκες με νεοδιαγνωσθέντα διαβήτη δίνονται γενικές οδηγίες σχετικά με τη νόσο και την ιδιαίτερη φυσιογνωμία του διαβήτη κύησης. (Spiegler et al., 2013).

Επιδράσεις του σακχαρώδη διαβήτη στο νεογνό

- Συγγενείς ανωμαλίες
- Μακροσωμία ή ελαττωμένη σωματική ανάπτυξη
- Τραυματικός τοκετός
- Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας
- Σύνδρομο υπεργλοιότητας
- Υπογλυκαιμία

(Κώσταλος, 1996)

Ο διαβήτης τύπου I και II αποτελεί μία πραγματική πρόκληση για τους μαιευτήρες. Ο διαβήτης τύπου I εμφανίζεται σε 1 ανά 300 κυήσεις, με αύξηση κατά 50%-70% τα τελευταία 20 χρόνια. Παρ' όλες τις προσπάθειες, ιδιαίτερα την τελευταία δεκαετία, δεν υπάρχουν ακόμη πληθυσμιακές μελέτες οι οποίες να δείχνουν ελάττωση της περιγεννητικής θνησιμότητας των διαβητικών γυναικών σε ποσοστά που να πλησιάζουν αυτά του γενικού πληθυσμού στην Ευρώπη (Δανιηλίδης, 2007).

1.5.5 Κάπνισμα

Το κάπνισμα έχει αναγνωριστεί ως ένα από τα πιο συνηθισμένα και δυσμενή αίτια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η τοξικότητα του καπνίσματος συσχετίζεται με τη μείωση της προσαγωγής οξυγόνου προς το έμβρυο, η οποία οφείλεται στην ένωση του μονοξειδίου του άνθρακα με την αιμοσφαιρίνη, στην ελάττωση της παροχής αίματος στη μήτρα που προκαλείται δευτεροπαθώς από τη νικοτίνη και στη μείωση της ενδοκυτταρικής κατανάλωσης του οξυγόνου λόγω της παρουσίας ενώσεων του θείου και του κυανίου (Κρεατσάς, 1998). Το τσιγάρο με τη γνωστή αγγειοσυσταλτική δράση της νικοτίνης στα αιμοφόρα αγγεία και επομένως και πάνω στον πλακούντα κάνει δύσκολη την ανταλλαγή τροφών μεταξύ του παιδιού και της μητέρας (McCarthy et al., 2013). Επίσης οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες και το κάδμιο μπορεί να επηρεάσουν την πλακουντική λειτουργία (Κρεατσάς, 1998).

Το κάπνισμα είναι σημαντικός παράγοντας για πρόωρο τοκετό και στην περίπτωση που δεν μπορεί να κοπεί τελείως πρέπει να ελαττωθεί σημαντικά. Έχει παρατηρηθεί ότι οι έγκυες που καπνίζουν περίπου είκοσι τσιγάρα την ημέρα, γενούν μεταξύ 24-34 εβδομάδες. Σε πολλές περιπτώσεις επίσης το κάπνισμα ευθύνεται για την παρουσία αιμορραγίας, ρήξης μεμβρανών,

πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα, αυτόματης αποβολής και θνησιγενούς εμβρύου. Είναι επίσης αιτία για την πρόσληψη βάρους από την έγκυο κατά την εγκυμοσύνη και αύξηση βάρους του εμβρύου (Spiegler et al., 2013).

1.5.6 Αλκοόλ

Τα υψηλά επίπεδα της χρήσης αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν προφανείς αρνητικές επιπτώσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου. Σε περιπτώσεις κατάχρησης μπορεί να προκαλέσει ένα ειδικό σύνδρομο, το εμβρυϊκό αλκοολικό σύνδρομο (Fetal Alcohol Syndrome:FAS). Το εμβρυϊκό αλκοολικό σύνδρομο παρατηρείται σε νεογνά των οποίων οι μητέρες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καταναλώνουν αλκοόλ. Οι ανωμαλίες περιλαμβάνουν δομικές δυσπλασίες, κατά κύριο λόγο στο πρόσωπο (μικρή μύτη, λεπτό άνω χείλος και μικροί οφθαλμοί) (Κρεατσάς, 1998), υπολειπόμενη ανάπτυξη, και νευρολογικές ανωμαλίες περιλαμβανομένης και της διανοητικής καθυστέρησης. Δεν φαίνεται να υπάρχει κατώτερο όριο ασφαλείας σε ότι αφορά την κατανάλωση αλκοόλ, ούτε φαίνεται οι δράσεις του να περιορίζονται σε συγκεκριμένη χρονική περίοδο της κύησης. Η βαρύτητα των βλαβών δείχνει να είναι ανάλογη με την ποσότητα και την διάρκεια έκθεσης στο αλκοόλ. Σε περιστασιακή έκθεση ποσοτήτων μικρότερες από 1 oz/ημέρα, κλινικά αναγνωρίσιμες επιδράσεις δεν είναι εμφανής, ωστόσο απόλυτη ασφάλεια δεν εξασφαλίζεται ακόμα και με τέτοια ποσότητα (McCarthy et al., 2013).

Η συχνότητα προωρότητας εξαιτίας της κατανάλωσης του αλκοόλ, έχει προκαλέσει αρκετές διαφωνίες. Υποστηρίζεται ότι οι βαρείς πότες εμφανίζουν υψηλό ποσοστό προωρότητας. Έρευνα έχει δείξει ότι το ποσοστό προωρότητας είναι τριπλάσιο ανάμεσα στις γυναίκες που έπιναν δύο ή πιο πολλά ποτά την ημέρα. Αντίθετα έρευνες στην Αυστραλία και την Αμερική έδειξαν ότι δεν υπάρχει καμία επίδραση (McCarthy et al., 2013).

1.5.7 Ναρκωτικά

Τα ναρκωτικά που αποτελούν μάλιστα της σύγχρονης κοινωνίας, μοιραία οδηγούν στην παράλληλη χρήση και άλλων βλαπτικών ουσιών όπως είναι η νικοτίνη, η καφεΐνη, τα ηρεμιστικά και τα διεγερτικά φάρμακα. Η κοκαΐνη και η μαριχουάνα είναι λίαν βλαπτικές ουσίες για την εγκυμοσύνη (Κρεατσάς, 1998) και έχουν μελετηθεί για τις πιθανές επιδράσεις τους στις πρόωρες γεννήσεις. Υπάρχουν λίγες ενδείξεις ότι η χρήση μαριχουάνας επηρεάζει τον πρόωρο τοκετό. Η κοκαΐνη που έχει μελετηθεί πολύ πιο διεξοδικά, έχει από πίσω της μια μεγάλη βιβλιογραφία που αποδεικνύει τη σύνδεση μεταξύ της χρήσης κοκαΐνης και του

πρόωρου τοκετού. Οι χρήστες κοκαΐνης διατρέχουν το διπλάσιο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, σε σχέση με εκείνους που δεν κάνουν χρήση αυτής. Οι γυναίκες που κάνουν χρήση κοκαΐνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συχνά συνδυάζουν και άλλους παράγοντες τρόπου ζωής που συμβάλουν στη γέννηση πρόωρων νεογνών, όπως η μόλυνση ή η κακή διατροφή. Έτσι θα λέγαμε ότι η βασική αιτία της γέννησης ενός πρόωρου νεογνού δεν είναι τόσο η χρήση της κοκαΐνης όσο το υπόβαθρο της ζωής που κρύβουν πίσω από αυτό (Kandall et al., 1977).

Η χρήση ναρκωτικών στη κύηση αυξάνει το ποσοστό κινδύνου και για την εμφάνιση άλλων νοσημάτων ή επιπλοκών, όπως σύφιλης, βλεννόρροιας, AIDS, λοιμώξεων του ουροποιητικού, αναιμίας και πρόωρης ρήξης των υμένων. Για τον λόγο αυτό επιβάλλεται στις εγκύους αυτές να γίνονται πρόσθετες εξετάσεις όπως έλεγχος για γονοκοκκική, χλαμυδιακή και ερπητική λοίμωξη, προσδιορισμός φυλλικού οξέος, ουρίας, κρεατινίνης, ολικών λευκωμάτων και αντισωμάτων για ηπατίτιδες, και ανά δίμηνο ουροκαλλιέργεια. Λόγω της αμηνόρροιας που εμφανίζεται στις γυναίκες αυτές, επιβάλλεται ο έγκαιρος έλεγχος για την εξακρίβωση της πραγματικής ηλικίας κύησης και ο προσδιορισμός της πιθανής ημερομηνίας τοκετού (Κρεατσάς, 1998).

1.5.8 Stress, Εργασία και Φυσική Δραστηριότητα

Είναι γνωστό ότι η ψυχική διάθεση διαφέρει από άτομο σε άτομο, αλλά και κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης, οι έγκυες διακατέχονται μερικές περιόδους από στιγμές ευεξίας, και άλλοτε από στιγμές σύγκρουσης και άρνησης για την αλλαγή στο σώμα τους που είναι κάτι που δεν μπορούν να ελέγξουν (Blencowe et al., 2013). Η έκθεση σε οξύ και χρόνιο άγχος μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της γέννησης (Galland & Elder, 2014). Αναφέρεται ότι στις γυναίκες με πρόωρο τοκετό το στρες είναι μεγαλύτερο (Blencowe et al., 2013).

Ένας συσχετισμός που συχνά παραβλέπετε είναι η συσχέτιση της πρόωρης γέννησης και της φυσικής άσκησης. Με την φυσική άσκηση μπορούν να προκληθούν συσπάσεις της μήτρας και πρόωρος τοκετός. Όσον αφορά τη δραστηριότητα, το κολύμπι, τα σπορ και την εργασία, ένας καλός γενικός κανόνας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη είναι ότι όλα επιτρέπονται, αρκεί να μην κουράζουν υπερβολικά και να επιτρέπουν στη μητέρα να μπορεί να ξεκουράζεται όταν αισθάνεται την ανάγκη. Έτσι, οι δουλειές του σπιτιού μπορεί να συνεχιστούν κανονικά, αρκεί να αποφεύγονται οι πιο βαριές δουλειές ή εκείνες που προκαλούν στρες. Το κολύμπι είναι πολύ χρήσιμο (Tinloy et al., 2014).

Μελέτες που έχουν γίνει για τον τύπο της εργασίας και τη σωματική δραστηριότητα έχουν δώσει αντιφατικά αποτελέσματα, αλλά συμφωνούν ότι οι στρεσογόνες συνθήκες, η σκληρή και πολύωρη εργασία είναι πιθανόν να συνδέονται με πρόωρο τοκετό (Goldberg et al., 2008).

1.5.9 Ηλικία της Μητέρας

Από αρκετές μελέτες έχει προκύψει ότι η μικρή ηλικία της μητέρας αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για πρόωρο τοκετό. Διαπιστώθηκε ότι οι έφηβες (κάτω των 16 ετών κατά τη στιγμή της τελευταίας περιόδου τους) και ιδιαίτερα εκείνες που μόλις είχαν γυναικολογικά ολοκληρωθεί, που απείχαν δηλαδή 2 έτη από την εμμηναρχή, διέτρεχαν το διπλάσιο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό σε σύγκριση με τον κίνδυνο που διέτρεχαν οι ενήλικες γυναίκες ηλικίας 18 έως 29 ετών (Hediger et al., 1997). Χρησιμοποιώντας στοιχεία γεννητικότητας από τις ΗΠΑ, βρέθηκε ότι οι έφηβες διατρέχουν το διπλάσιο κίνδυνο για πολύ πρόωρο τοκετό (λιγότερο από 33 εβδομάδες κύησης) σε σύγκριση με τις ενήλικες νεαρές, ηλικίας 21 έως 24 ετών (Branum & Schoendorf, 2005). Ο κίνδυνος μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας των έφηβων μητέρων. Δεν είναι γνωστό προς το παρόν αν ο αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού μεταξύ των νεαρών εφήβων οφείλεται σε βιολογική ανωριμότητα ή στον αυξημένο επιπολασμό άλλων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την εν γένει κακή κοινωνικοοικονομική τους κατάσταση (Dijplessis et al., 1997). Γυναίκες ηλικίας 35 ετών και άνω διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Οι λόγοι για την αύξηση του κινδύνου για πρόωρο τοκετό στις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας δεν είναι γνωστές.

1.5.10 Κοινωνικό Υπόβαθρο

Ο πρόωρος τοκετός αποτελεί μια νόσο με χαρακτήρα και βαθιά κοινωνική αρχή που κυρίως ενεργεί βλαπτικά στην εργαζόμενη τάξη, στις πολύτοκες και νέες γυναίκες και στους οικονομικά ασθενέστερους. Σχετικές ερευνητικές μελέτες έχουν δείξει ότι μεγαλύτερο ποσοστό προωρότητας συναντάται σε οικογένειες που ο πατέρας είναι άνεργος ή εργάζεται ως ανειδίκευτος εργάτης (Blencowe et al., 2013). Επίσης στη Φιλανδία ο κίνδυνος ήταν 20% μεγαλύτερος για εκτός γάμου κυήσεις και στον Καναδά ο κίνδυνος ήταν μικρότερος στις κυήσεις παντρεμένων γυναικών (Raatikainen et al., 2005; Luo et al., 2004).

1.5.11 Έλλειψη Προγεννητικής Φροντίδας

Η σχέση μεταξύ της πρόωρης γέννησης και της έλλειψης προγεννητικής φροντίδας είναι μεγάλη. Η προγεννητική φροντίδα μειώνει σε μεγάλο ποσοστό τον πρόωρο τοκετό αν και οι καθοριστικοί παράγοντες που προκαλούν αυτή την κατάσταση δεν έχουν θεμελιωθεί καλά.

Όταν μια γυναίκα ανακαλύπτει ότι είναι έγκυος είναι καλό να υποβάλλεται σε ορισμένες εξετάσεις και να κάνει ορισμένες επισκέψεις ελέγχου στο γιατρό. Ο σκοπός αυτών είναι, από τη μια πλευρά να διατηρήσει η μητέρα την καλύτερη κατάσταση ώστε να φέρει εις πέρας χωρίς προβλήματα την εγκυμοσύνη και να κάνει ένα υγιές παιδί, και από την άλλη ο γιατρός να αναγνωρίσει αμέσως πιθανές ανωμαλίες της εγκυμοσύνης ή να αποφύγει μερικές επιπλοκές που μπορούν να προβλεφθούν. Όλα αυτά γίνονται με μια πρώτη πολύ προσεκτική εξέταση μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου μήνα εγκυμοσύνης. Θα ακολουθήσουν μηνιαίες επισκέψεις στο γιατρό που θα είναι πιο σύντομες. Προς τον όγδοο μήνα, αντίθετα, αυτές οι επισκέψεις στο γιατρό θα γίνουν πιο συχνές, κάθε δυο εβδομάδες ή αν είναι αναγκαίο κάθε μια (Al Riyami et al., 2013).

1.5.12 Φύλο του Νεογνού

Όσον αφορά τις αιτίες προωρότητας αξίζει να σημειωθεί πως από τα αποτελέσματα της έρευνας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τα πρόωρα νεογνά έχει βρεθεί ότι οι πρόωρες γεννήσεις είναι και πιο συχνές, με περίπου 55% του συνόλου των πρόωρων γεννήσεων στα αγόρια και συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τα κορίτσια που γεννήθηκαν σε παρόμοιες συνθήκες κύησης (WHO et al., 2012). Οι παράγοντες στους οποίους πιθανός να οφείλεται το γεγονός αυτό είναι: α) ο αυξημένος μέσος όρος σωματικού βάρους των αρρένων εμβρύων που αυξάνει την πιθανότητα πρόωρης γέννησης, β) η μεγαλύτερη επιρρέπεια σε ορισμένες ιατρικές επιπλοκές και γ) οι σχετιζόμενες με το φύλο βιοχημικές διεργασίες που διαφέρουν μεταξύ αρρένων και θηλέων εμβρύων (Σφακιωτάκη & Σηφάκης, 2012).

1.5.13 Φυλή

Ο ρόλος της εθνικότητας στην πρόωρη γέννηση έχει συζητηθεί ευρέως και στοιχεία που υποστηρίζουν μια μεταβολή της κανονική διάρκειας κύησης σε σχέση με την εθνικότητα έχουν αναφερθεί σε πολλές πληθυσμιακές ομάδες από τη δεκαετία του '70. Παρόλο που σε κάποιες μελέτες αυτή η διαφοροποίηση έχει συνδεθεί με τους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες και τους παράγοντες του τρόπου ζωής, πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ένα ρόλο στη γενετική. Για παράδειγμα τα μωρά της μαύρης αφρικανικής καταγωγής γεννιούνται νωρίτερα από τα καυκάσια μωρά. Ωστόσο, για μια δεδομένη ηλικία κύησης, τα μωρά της μαύρης αφρικανικής καταγωγής έχουν λιγότερη αναπνευστική δυσχέρεια, χαμηλότερη νεογνική θνησιμότητα και

απαιτούν λιγότερο ιδιαίτερη φροντίδα από τα καυκάσια μωρά (WHO et al., 2012). Είναι γνωστό ότι στις ΗΠΑ και στη Μ. Βρετανία, οι μαύρες γυναίκες έχουν ποσοστά πρόωρων γεννήσεων περίπου στο 15-18%, υπερδιπλάσιο από εκείνο του λευκού, ασιατικού και ισπανικού πληθυσμού (Goldberg et al., 2008).

1.5.14 Χρονικό Διάστημα μεταξύ Εγκυμοσύνων

Πολυάριθμες μελέτες έχουν αποδείξει ότι υπάρχει μια σύνδεση ανάμεσα στο χρονικό διάστημα μιας εγκυμοσύνης και της σύλληψης ενός άλλου παιδιού. Σε αυτή τη περίπτωση ακολουθεί μια σειρά δυσμενών περιγεννητικών αποτελεσμάτων όπως είναι ο πρόωρος τοκετός, το χαμηλό βάρος γέννησης και η θνησιγένεια. Γυναίκες με λιγότερο από 6 μήνες μεταξύ των κύσεων έχουν διπλάσια αύξηση πιθανότητας πρόωρου τοκετού (Smith et al., 2003).

1.5.15 Παχυσαρκία

Τα φυσικά χαρακτηριστικά της μητέρας αποτελούν παράγοντα πρόκλησης πρόωρου τοκετού. Κατά την εγκυμοσύνη η παχυσαρκία εμφανίζεται και εγκαθίστανται με κάποια συχνότητα. Οι αιτίες μπορεί να προέρχονται από σοβαρό λόγο ή να είναι διάφορες. Κατά την εγκυμοσύνη η διατροφή πολλές φορές γίνεται ακατάστατη, εξαιτίας της λανθασμένης γνώσης υγιεινής που τις περισσότερες φορές οφείλεται στην άποψη ότι μια έγκυος πρέπει να τρώει υπερβολικά εξαιτίας του βρέφους που περιμένει. Η ακατάστατη διατροφή μπορεί επίσης να οφείλεται σε διαφοροποίηση της ψυχικής ισορροπίας η οποία πολλές φορές αυτή την περίοδο είναι εύθραυστη (de Jongh et al., 2014).

Η πλειάδα των επιπλοκών που είναι δυνατόν να σχετίζεται με την ύπαρξη του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ), τόσο μικροαγγειακών (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια) όσο και μακροαγγειακών (στεφανιαία νόσος, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια), αλλά και η συχνά προοδευτική επιδεινούμενη πορεία του ίδιου του σακχαρώδη διαβήτη, κάνουν επιτακτική τη συχνή παρακολούθηση των διαβητικών εγκύων για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των καταστάσεων αυτών. Το ευχάριστο είναι ότι η καλή ρύθμιση του σακχάρου του αίματος αλλά και της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, της παχυσαρκίας, η διακοπή του τσιγάρου, η μυϊκή άσκηση και η χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, είναι σε θέση να μειώσει και να ελέγξει τον κίνδυνο των επιπλοκών. Η παχυσαρκία και η προδιαβητική κατάσταση με ευκολία αντανakλώνται στο έμβρυο, με αποτέλεσμα το μωρό να έχει μεγάλες διαστάσεις και να εκβάλλεται με δυσκολία κατά τον τοκετό. Στη συνέχεια λόγω της εξάντλησης των μυϊκών ινών της μήτρας, μπορεί να μειωθούν οι μητρικές συστολές σε συχνότητα και να εξαφανιστούν (de Jongh et al., 2014).

1.5.16 Διατροφή της Μητέρας

Η διατροφή της μητέρας είναι επίσης σημαντική. Οι γυναίκες με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό (Virk et al., 2007). Περαιτέρω, οι γυναίκες με κακή διατροφική κατάσταση μπορεί επίσης να είναι ανεπαρκής σε βιταμίνες και ιχνοστοιχεία. Η κατάλληλη διατροφή είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη του εμβρύου και μια διατροφή χαμηλή σε κορεσμένα λίπη και χοληστερόλη μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου πρόωρου τοκετού (Hendler et al., 2005).

1.6 Προβλήματα Πρόωρων Νεογνών

Τα πρόωρα νεογνά είναι επιρρεπή σε μια σειρά προβλημάτων κυρίως λόγω της ανατομικής και λειτουργικής ανωριμότητας των διάφορων συστημάτων τους. Τα προβλήματα αυτά τα καθιστούν ανίκανα να αντιμετωπίσουν τις απαιτήσεις που δεν υπάρχουν στο προστατευμένο ενδομήτριο περιβάλλον (Κώσταλος, 1996; Baylen, 2014). Τα προβλήματα αυτά αφορούν:

1.6.1 Το Αναπνευστικό Σύστημα

Αναπνευστική Δυσχέρεια

Το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ), το οποίο ονομάζεται και "νόσος υαλοειδούς μεμβράνης", είναι η πιο συχνή διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος στα πρόωρα νεογνά. Το σύνδρομο οφείλεται στην ανικανότητα ωρίμανσης των πνευμόνων και στην μη επαρκή παραγωγή επιφανειοδραστικού παράγοντα. Ο επιφανειοδραστικός παράγοντας βοηθά στην ελάττωση της επιφανειακής τάσης των κυψελίδων διευκολύνοντας την έκπτυξή τους (Behrman, 2007). Το ΣΑΔ επηρεάζει το 1-2% των νεογνών και αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου σε πρόωρα βρέφη (Rodriguez et al., 2002). Η συχνότητα μειώνεται με τη πάροδο της ηλικίας κύησης με ποσοστό εμφάνισης 50% σε βρέφη που γεννήθηκαν στις 26-28 εβδομάδες και περίπου 25% σε αυτά που γεννήθηκαν στις 30-31 εβδομάδες. Το σύνδρομο είναι πιο συχνό στα βρέφη των διαβητικών μητέρων και στο δεύτερο από τα πρόωρα δίδυμα. Το ΣΑΔ ξεκινά λίγο μετά τη γέννηση και είναι έκδηλη η ταχύπνοια, ταχυκαρδία, εισολκές του θωρακικού

τοιχώματος, το εκπνευστικό ρουθούνισμα και κυάνωση κατά τη διάρκεια προσπαθειών αναπνοής (Schwartz, 1994).

Υποαερισμός

Ο υποαερισμός των κυψελίδων από την ανεπαρκή παραγωγή επιφανειοδραστικού παράγοντα, την ανωριμότητα του αναπνευστικού κέντρου, τα ευένδοτα θωρακικά τοιχώματα και τη μειωμένη μάζα των αναπνευστικών μυών έχει ως συνέπεια των περιορισμό της αναπνευστικής λειτουργίας (Baylev, 2014).

Βρογχοπνευμονική δυσπλασία

Η βρογχοπνευμονική δυσπλασία (χρόνια νόσος του πνεύμονα) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση των πνευμόνων που εκδηλώνεται συνήθως σε πρόωρα νεογνά με ΣΑΔ και κατόπιν εφαρμογής μηχανικού αερισμού, λόγω τραύματος από τις υψηλές πιέσεις και την τοξική επίδραση του οξυγόνου στους ανώριμους πνεύμονες. Η κύρια αιτία ωστόσο είναι η μη επαρκής ωρίμανση των πνευμόνων. Ειδικότερα για τα βρέφη που γεννήθηκαν σε λιγότερο από 28-30 εβδομάδες κύησης, ο πνευμονικός ιστός είναι ιδιαίτερα εύθραυστος, τείνει να παγιδεύει τον αέρα, γεμίζει με βλέννα και άλλα υγρά και τελικά καταρρέει προκαλώντας σοβαρά αναπτυξιακά προβλήματα (Davidson & Berkelhamer, 2017).

1.6.2 Το Κυκλοφορικό Σύστημα

Ανοιχτός Αρτηριακός Πόρος (ΑΑΠ)

Ο ΑΑΠ παρατηρείται κυρίως στα πρόωρα νεογνά κατά την περίοδο βελτίωσης του ΣΑΠ. Η βελτίωση της οξυγόνωσης έχει σαν αποτέλεσμα την ταχεία ελάττωση των πνευμονικών αντιστάσεων, που δεν συνοδεύεται όμως από ταυτόχρονη λειτουργική σύγκλειση του αρτηριακού πόρου, γιατί στα πρόωρα νεογνά η απάντηση του αρτηριακού πόρου στο οξυγόνο μειονεκτεί. Αυτό προκαλεί τη μεγάλη διαφυγή αίματος από τα αριστερά προς τα δεξιά μέσω του ανοιχτού αρτηριακού πόρου, με αποτέλεσμα πνευμονική συμφόρηση. Κλινικές ενδείξεις ΑΑΠ παρατηρούνται στο 45% των νεογνών με ΒΓ<1750g και στο 80% των νεογνών με ΒΓ<1200g. Αιμοδυναμικά σημαντικός ΑΑΠ με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται στο 15% των προώρων με ΒΓ<1750g και στο 40-50% των νεογνών με ΒΓ<1500g (Διαμαντή, 2008).

Άπνοια και Βραδυκαρδία

Ως άπνοια χαρακτηρίζεται η παύση της αναπνοής των νεογνών για περισσότερο από 20 δευτερόλεπτα ή η παύση της αναπνοής μικρότερης διάρκειας που συνοδεύεται από κυάνωση και βραδυκαρδία (σφύξεις<100/λεπτό) (Διαμαντή Ε., 2008). Τα επεισόδια άπνοιας και βραδυκαρδίας είναι συνήθη σε νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης περίπου μέχρι την ηλικία των 32 εβδομάδων (Lissauer & Clayden, 2011). Χρειάζεται διαρκής παρακολούθηση ενώ τις περισσότερες φορές τα βρέφη ανταποκρίνονται θετικά στα δοθέντα ερεθίσματα όπως η επανατοποθέτησή τους (Mohr et al., 2014).

1.6.3 Το Ανοσοποιητικό Σύστημα

Τα πρόωρα εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης IgG λόγω μητρικής προέλευσης αποκλειστικά μέχρι την 32η-34η εβδομάδα και επιπλέον διαταραχές των φαγοκυττάρων, με αποτέλεσμα την αυξημένη επιρρέπεια στις λοιμώξεις. Κυρίως πρόκειται για πνευμονίες και βρογχοπνευμονίες, με κυρίαρχες τις μικροβιακές λοιμώξεις. Το πρόωρο νεογνό είναι ευαίσθητο σε εκείνους τους μικροοργανισμούς που στο λίγο μεγαλύτερο βρέφος είναι συνήθως ανίκανοι να προκαλέσουν ασθένεια. Η θεραπεία αυτών των μικροβιακών λοιμώξεων συνίσταται στη στενή παρακολούθηση του πρόωρου, με τη χορήγηση οξυγόνου, τη χρήση αντιβιοτικών ευρείας δράσης και αποσκοπεί στην πρόληψη πιθανών δευτεροπαθών επιπλοκών, όπως οι βακτηριακές επιμολύνσεις που θα χειροτέρευαν μια ήδη άσχημη κατάσταση (Blencow et al., 2013; Cobo et al., 2012).

1.6.4 Τη Θερμορύθμιση

Λόγω ανωριμότητας των ομοιοστατικών μηχανισμών αποβολής και παραγωγής θερμότητας τα πρόωρα νεογνά εμφανίζουν δυσκολία στη διατήρηση της θερμοκρασίας τους. Στις διαταραχές αποβολής θερμότητας συμβάλλουν η ανωριμότητα του νευρικού συστήματος που ελέγχει την αποβολή θερμότητας από το δέρμα και η ατελής ανάπτυξη των ιδρωτοποιών αδένων. Οι μηχανισμοί παραγωγής θερμότητας που ανεπαρκούν είναι οι μυϊκές συσπάσεις (ορθωτήρες μύες τριχών, ελαττωμένη ενεργητικότητα) που απουσιάζουν στα πρόωρα, και η καύση του φαιού λίπους. Το φαιό λίπος αποτελεί την κύρια πηγή θερμογένεσης στις περιπτώσεις που το νεογνό εκτίθεται σε ψυχρό stress. Αρχίζει να αναπτύσσεται περίπου την 24-27^η εβδομάδα κύησης. Για

τους λόγους αυτούς, η θερμοκρασία του περιβάλλοντος πρέπει να διατηρείται μέσα σε ορισμένα όρια, που αποτελούν το θερμικά ουδέτερο περιβάλλον (Διαμαντή, 2008).

Υποθερμία

Η υποθερμία (θερμοκρασία ορθού <36°C) μετά τη γέννηση είναι ένα πολύ συχνό και σοβαρό πρόβλημα στα πρόωρα νεογνά, και ειδικά στα ΠΧΒΓ νεογνά. Επιβαρυντικοί παράγοντες για μεγαλύτερη απώλεια θερμότητας στα πρόωρα νεογνά και ειδικά στα ΠΧΒΓ νεογνά, είναι η έλλειψη υποδόριου λίπους, η αυξημένη αναλογία επιφάνειας σώματος/βάρος σώματος, η έλλειψη μυϊκής δραστηριότητας και οι μειωμένες αποθήκες γλυκογόνου και φαιού λίπους. Η υποθερμία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του μεταβολισμού και αύξηση των αναγκών σε οξυγόνο, που στο οριακά οξυγονωμένο πρόωρο προκαλούν υποξία, μεταβολική οξέωση και υπογλυκαιμία. Η υποθερμία μετά τη γέννηση αυξάνει τη θνησιμότητα, τη συχνότητα και βαρύτητα του ΣΑΔ και τη συχνότητα και βαρύτητα των νευρολογικών βλαβών. Κλινικά εκδηλώνεται με λήθαργο, ασθενές κλάμα, αδυναμία θηλασμού, ελαττωμένη ενεργητικότητα, οιδήματα άκρων, ροδαλό χρώμα προσώπου με κρύο δέρμα, μετεωρισμό κοιλιάς, πνευμονική αιμορραγία (Διαμαντή, 2008).

1.6.5 Νεφρούς

Στα πρόωρα νεογνά παρατηρείται μειωμένη νεφρική αιμάτωση, σπειραματική διήθηση και σωληναριακή λειτουργία, λόγω νεφρικής ανωριμότητας, με αποτέλεσμα την ανικανότητα της ρύθμισης του ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών που μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία οιδημάτων, αφυδάτωσης και οξέωσης (Cloherty, 1993).

1.6.6 Το Αιμοποιητικό Σύστημα

Αναιμία

Η πιο κοινή αιματολογική επιπλοκή στα πρόωρα νεογνά είναι η αναιμία της προωρότητας, δηλαδή η μείωση της αιμοσφαιρίνης νωρίτερα από τη φυσιολογική απώλεια μετά τη γέννηση (Strauss, 2010). Τα αίτια της αναιμίας στα πρόωρα βρέφη είναι διάφορα όπως βραχύς χρόνος ζωής των ερυθροκυττάρων, η ελαττωμένη παραγωγή ερυθροκυττάρων, οι συχνές αιμοληψίες αλλά και τα ελαττωμένα αποθέματα σιδήρου (Σεργιόπουλος, 1987).

Αιμορραγική Διάθεση

Άλλο αιματολογικό πρόβλημα είναι η αιμορραγική διάθεση που προκαλείται από την ελαττωμένη παραγωγή παραγόντων πήξης από το ανώριμο ήπαρ και αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση βιταμίνης K (Σεργιόπουλος, 1987).

1.6.7 Το Γαστρεντερικό Σύστημα

Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK) είναι μία οξεία βλάβη του λεπτού ή του παχέος εντέρου, η οποία προκαλεί φλεγμονή και τραυματισμούς στα τοιχώματα του εντέρου. Εμφανίζεται σε ποσοστό 7% σε νεογνά με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης ενώ το ποσοστό θνησιμότητας κυμαίνεται από 15% έως 30% (Lee, 2011). Η προωρότητα αποτελεί το σπουδαιότερο παράγοντα κινδύνου. Από μελέτες βρέθηκε ότι τουλάχιστον το 80% των ασθενών ήταν πρόωρα ή νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης και ότι η συχνότητα της νόσου αυξάνει προοδευτικά όσο πιο ανώριμο είναι το νεογνό (Κώσταλος, 1996). Εμφανίζεται κυρίως τις πρώτες 2 εβδομάδες μετά τη γέννηση, με συμπτώματα κοιλιακού οιδήματος, κακής θρέψης και χαμηλής αρτηριακής πίεσης (Lee, 2011).

1.6.8 Το Νευρικό Σύστημα

Η ανωριμότητα διάφορων κέντρων του εγκεφάλου προκαλεί μειωμένα αντανακλαστικά και υποτονία. Συχνά παρατηρούνται σπασμοί αλλά το πιο σημαντικό πρόβλημα είναι η εγκεφαλική αιμορραγία, της οποίας η συχνότητα είναι αντιστρόφως ανάλογη με την ηλικία κύησης (Κώσταλος, 1996). Επιπλέον η ανώμαλη ανάπτυξη των αγγείων εντός του ματιού πιθανώς να οδηγήσει σε αμφιβληστροπάθεια (Διαμαντή, 2008).

1.6.9 Μεταβολικές Διαταραχές

Υπογλυκαιμία

Η υπογλυκαιμία μπορεί να επηρεάσει τα νεογνίδια που δεν έχουν σιτιστεί ακόμη λόγω των ανεπαρκών μεταβολικών απαιτήσεων στην απότομη διακοπή χορήγησης γλυκόζης από τη

μητέρα. Τα συμπτώματα είναι αλλαγές στο επίπεδο της συνείδησης με ευερεθιστότητα, τρόμο άκρων, σπασμούς, υποτονία, υπνηλία, λήθαργο, άπνοια και κυάνωση, υποθερμία, ταχύπνοια, γογγυσμό, ταχυκαρδία, αδυναμία σίτισης. Το νεογνένητο μαθαίνει να παράγει ενδογενή γλυκόζη για να ανταποκριθεί στις ενεργειακές απαιτήσεις (ATP) της κυτταρικής οξείδωσης. Στη γέννηση η συγκέντρωση της γλυκόζης είναι περίπου στο 80% της μητρικής αλλά γρήγορα μειώνεται στο ναδίρ και σταθεροποιείται στα 40-60 mg/dl στις 12 – 24 ώρες ζωής. Οι συγκεντρώσεις των ενζύμων που προκαλούν ηπατική γλυκονεογένεση και κετογένεση γρήγορα αυξάνονται και η υπογλυκαιμία διορθώνεται. Τα πρόωρα νεογνά, τα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά και τα νεογνά διαβητικής μητέρας όμως έχουν ελαττωμένα ιστικά αποθέματα γλυκογόνου και λίπους. Έτσι τόσο η διαθέσιμη γλυκόζη όσο και η οξείδωση των λιπαρών οξέων είναι μειωμένες με συνέπεια την ελάττωση της συνολικής παραγωγής ενέργειας. Εμφανίζουν υπογλυκαιμία διότι είναι ανώριμοι οι μηχανισμοί ηπατικής γλυκογονόλυσης και γλυκονεογένεσης. Από τα τελειόμηνα και τα πρόωρα νεογνά που εμφανίζουν υπογλυκαιμία στις 4 πρώτες ώρες ζωής, το μεγαλύτερο ποσοστό είναι πρόωρα, περίπου 18% στις 35-36 εβδομάδες κύησης ενώ μόνο το 4% των τελειομήνων, επομένως τα πρόωρα εμφανίζουν υπογλυκαιμία τρεις φορές συχνότερα από τα τελειόμηνα (Σακλαμάκη – Κοντού & Κοντογιάννη – Τσικοπούλου, 2008).

Υπασβεσταιμία (Καραγιάννη, 2008)

Ως υπασβεσταιμία ορίζεται η πτώση του ολικού ασβεστίου <7mg/dl και του ιονισμένου <3.5mg/dl. Διακρίνεται σε πρώιμη και όψιμη ανάλογα με το χρόνο εμφάνισής της. Οι κύριες αιτίες φαίνονται στον πίνακα

Πίνακας 1.2: Αίτια νεογνικής υπασβεσταιμίας

1. Υποπαραθυρεοειδισμός
 - ο Πρώιμος Παροδικός
 - ο Όψιμος παροδικός
 - ο Υπερπαραθυρεοειδισμός μητέρας
2. Σύνδρομο DiGeorge (απλασία ή υποπλασία αδένων)
3. Ανεπάρκεια βιταμίνης D
4. Υπομαγνησταιμία
5. Υπερφωσφαταιμία

➤ Πρώιμη νεογνική υπασβεσταιμία

Η πρώιμη νεογνική υπασβεσταιμία οφείλεται σε πτώση της τιμής του ασβεστίου της πρώτες δύο ημέρες ζωής. Παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνισή της είναι:

• **Προωρότητα:** Το 30% με 40% των πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών εμφανίζουν υπασβεσταιμία, συμπτώματα όμως παρουσιάζει ένα μικρό ποσοστό των νεογνών. Τα κύρια

αίτια είναι: μείωση προσλαμβανόμενου Ca εξαιτίας της μειωμένης πρόσληψης της τροφής, αυξημένο φορτίο ενδογενούς φωσφόρου, αυξημένα επίπεδα καλσιτονίνης, παροδικός λειτουργικός υποπαραθυρεοειδισμός (σπάνια), αντίσταση στην $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά).

- **Μητρικός διαβήτης:** Υπασβεσταιμία παρατηρείται στο 17% των νεογνών διαβητικών μητέρων. Σχετίζεται με την συνυπάρχουσα υπομαγνησισαιμία. Η υπομαγνησισαιμία της μητέρας (εξαιτίας απώλειας Mg με τα ούρα), προκαλεί ανεπάρκεια Mg στο έμβρυο και στη συνέχεια δευτεροπαθή υποπαραθυρεοειδισμό στο έμβρυο και στο νεογνό.

- **Περιγεννητική ασφυξία:** Η υπασβεσταιμία οφείλεται σε: μείωση του προσλαμβανόμενου Ca εξαιτίας της καθυστέρησης στην έναρξη σίτισης, αυξημένο φορτίο ενδογενούς φωσφόρου και στα αυξημένα επίπεδα καλσιτονίνης. Επίσης, η χορήγηση διττανθρακικών μπορεί να μειώσει την κινητοποίηση του Ca από τα οστά στον εξωκυττάριο χώρο και να μειώσει τα επίπεδα του ιονισμένου Ca.

- **Λήψη αντισπασμωδικών φαρμάκων από τη μητέρα:** τα φάρμακα αυτά, όπως η φαινοβαρβιτάλη και η διφενυλνυδαντοΐνη, αυξάνουν τον ηπατικό καταβολισμό της βιταμίνης D και προδιαθέτουν σε ανεπάρκειά της. Έτσι τα νεογνά μητέρων με επιληψία βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση υπασβεσταιμίας.

➤ Όψιμη νεογνική υπασβεσταιμία

Ορίζεται η υπασβεσταιμία που εμφανίζεται την 5^η – 7^η ημέρα ζωής. Συχνά συνδυάζεται με υπερφωσφοραιμία. Παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνισή της είναι:

- **Αυξημένο φορτίο σε φώσφορο:** η υπασβεσταιμία που προκαλείται από σίτιση με εξανθρωποποιημένο γάλα αγελάδας που έχει υψηλή περιεκτικότητα σε φώσφορο και ελαττωμένη σχέση Ca/P, εμφανίζεται στο τέλος της πρώτης εβδομάδος της ζωής. Η φυσιολογικά ελαττωμένη σπειραματική διήθηση σ' αυτή την ηλικία παίζει επίσης ρόλο στην αύξηση του φωσφόρου. Με τη βελτίωση της σύνθεσης των σημερινών γαλάτων που τείνουν να πλησιάσουν τη σύσταση του μητρικού γάλατος, η όψιμη υπασβεσταιμία είναι αρκετά σπάνια. Δεν παρατηρείται σε νεογνά που σιτίζονται με μητρικό γάλα. Η εμφάνιση υπασβεσταιμίας μετά την 5^η ημέρα ζωής ειδικά σε νεογνά που θηλάζουν πρέπει να μας κατευθύνει για πιθανή νόσο των παραθυρεοειδών αδένων.

- **Υπομαγνησισαιμία:** συνήθως η νεογνική υπασβεσταιμία συνοδεύεται από υπομαγνησισαιμία, γιατί η ανεπάρκεια Mg επηρεάζει την έκκριση και την περιφερική δράση της παραθορμόνης.

- **Η φωτοθεραπεία** προκαλεί υπασβεστιαιμία. Πιθανός μηχανισμός είναι η μείωση της μελατονίνης, η οποία αυξάνει την πρόσληψη του Ca από τα οστά.
- Υπασβεστιαιμία παρατηρείται, επίσης, σε **ιογενή γαστρεντερίτιδα**, στη **νεογνική οστεοπέτρωση**, και στην **υποασβεστιαϊκή υπερασβεστιουρία** που κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα.

Υπερχολερυθριναιμία

Η υπερχολερυθριναιμία είναι η πιο συχνή εκδήλωση στα νεογνήνητα που απαιτεί θεραπεία και ο πιο συχνός λόγος καθυστέρησης εξόδου τους από το νοσοκομείο ή επανεισγωγής τους προς το τέλος της πρώτης εβδομάδας ζωής. Τα πρόωρα νεογνά έχουν διπλάσια πιθανότητα σε σχέση με τα τελειόμνηνα να νοσήσουν από ίκτερο και υψηλότερα επίπεδα χολερυθρίνης την 5^η – 7^η ημέρα ζωής. Ο ίκτερος που εμφανίζεται σε αυτά είναι πολύ πιο έντονος και παρατεινόμενος διότι έχουν καθυστερημένους μηχανισμούς ωρίμανσης των ηπατικών κυττάρων και χαμηλότερες συγκεντρώσεις του ενζύμου UDP – γλυκουρονική μεταφοράση- ώστε να μετατρέψουν την έμμεση ή ελεύθερη λιποδιαλυτή χολερυθρίνη σε άμεση ή συνδεδεμένη υδροδιαλυτή χολερυθρίνη. Η αδυναμία αυτή προκαλεί αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης στο αίμα του νεογνού και όταν αυτή ξεπεράσει το κρίσιμο όριο των 20-25 mg%, μπορεί να προκαλέσει μόνιμες βλάβες στο κεντρικό νευρικό σύστημα, το λεγόμενο πυρηνικό ίκτερο ή εγκεφαλοπάθεια από χολερυθρίνη. Τα εγκεφαλικά κύτταρα των πρόωρων νεογνών είναι πιο ευαίσθητα στη νευροτοξική δράση της έμμεσης χολερυθρίνης σε σχέση με τα τελειόμνηνα, απαιτώντας έγκαιρη και εντατική θεραπεία του ίκτερου με χαμηλότερα επίπεδα χολερυθρίνης. Από τα ελάχιστα πλέον νεογνά παγκοσμίως που εμφανίζουν πυρηνικό ίκτερο, σημαντικό ποσοστό αυτών είναι πρόωρα με χολερυθρίνη μεγαλύτερη των 20 mg/dl. Επίσης, τα νεογνά που θηλάζουν έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπερχολερυθριναιμίας λόγω της προωρότητάς τους, του σχετικά αδύναμου αντανεκλαστικού θηλασμού και κατάποσης και της αδυναμίας κάλυψης των θερμιδικών τους αναγκών (Σακλαμάκη – Κοντού, Κοντογιάννη – Τσικοπούλου, 2008).

Οστεοπενία της Προωρότητας – Ραχίτιδα

Πρόκειται για δύο παθολογικές καταστάσεις που είναι συχνές στα πρόωρα βρέφη λόγω της ανεπαρκούς πρόσληψης ασβεστίου και φωσφόρου αλλά και της διαταραχής του μεταβολισμού της βιταμίνης D.

Ως οστεοπενία ορίζεται η παρουσία ακτινολογικών αλλοιώσεων που αντιστοιχούν σε ελαττωμένη οστική πυκνότητα. Είναι χαρακτηριστικό εύρημα της ραχίτιδας. Η επιμετάλλωση

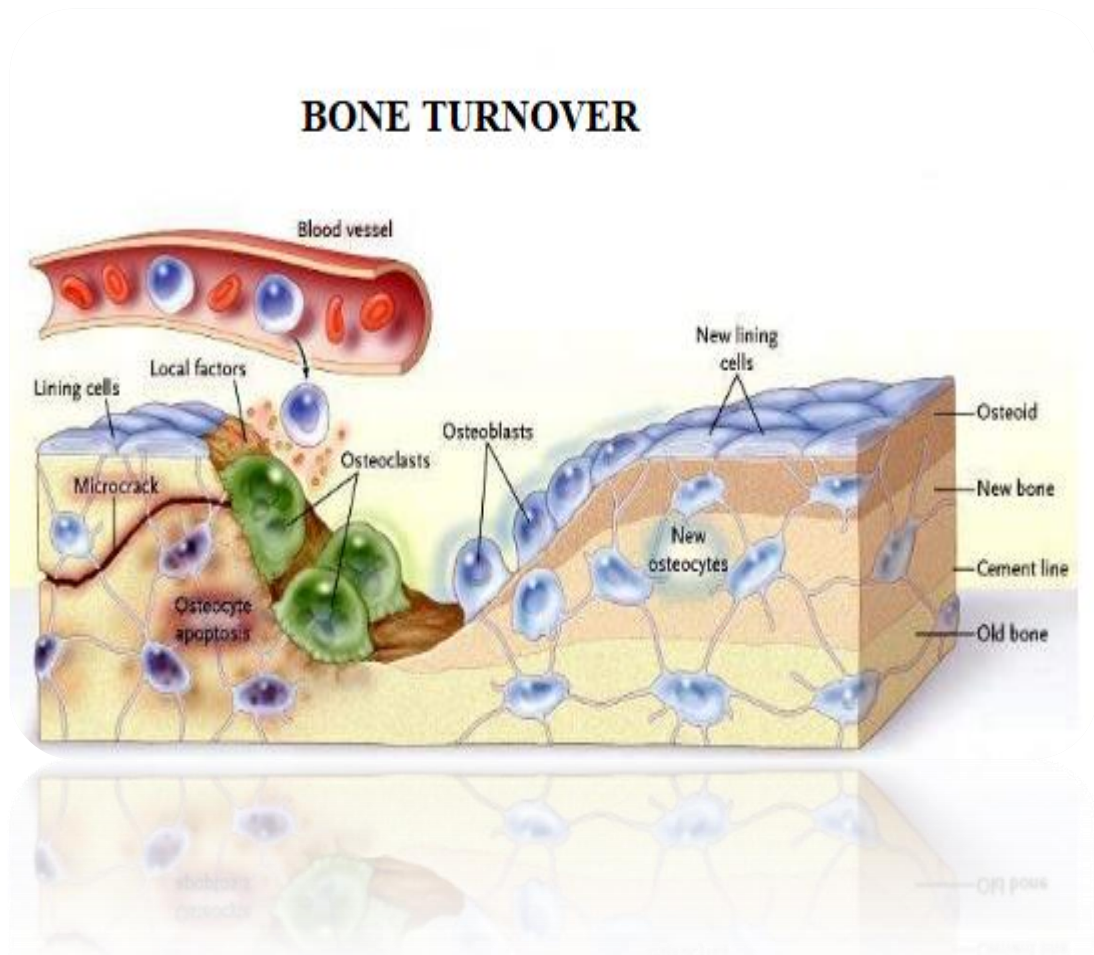
των οστών κατά την ενδομήτρια ζωή αυξάνεται κυρίως στο 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, στο οποίο σημαντικές ποσότητες Ca και P διέρχονται από τη μητέρα στο έμβρυο. Έτσι στα πρόωρα νεογνά παρατηρείται μειωμένος ρυθμός επιμετάλλωσης των οστών και οστεοπενία, αφού η παροχή αυτή διακόπτεται νωρίς. Εμφανίζεται συνήθως μεταξύ της 6ης και 12ης εβδομάδας μετά τη γέννηση (Καραγιάννη, 2008). Η οστεοπενία προωρότητας θα συζητηθεί αναλυτικότερα στο Κεφάλαιο 2.

1.6.10 Τη Διατροφή του Πρόωρου Νεογνού

Σοβαρό πρόβλημα επίσης αποτελεί και η διατροφή του πρόωρου νεογνού. Η σίτιση από το στόμα παρουσιάζει σημαντικά προβλήματα λόγω της υπολειτουργίας των μυών κατάποσης των πρόωρων νεογνών (<34 εβδομάδων), της ατελούς σύγκλεισης του οισοφαγικού σφιγκτήρα και της ατελούς πέψης του λίπους, αλλά και της λακτόζης. Η ελαττωμένη κινητικότητα του εντέρου οδηγεί σε διάταση της κοιλιάς και λειτουργική απόφραξη του πεπτικού. Όλα αυτά τα προβλήματα οδηγούν συχνά σε διαιτητικές ανεπάρκειες τόσο σε θερμίδες όσο και σε άλατα και βιταμίνες, κάνοντας επιτακτική την ανάγκη για σίτιση με παρεντερική διατροφή (Κώσταλος, 1996).

Κεφάλαιο 2

2 Οστικός Μεταβολισμός



2.1 Ο Ανθρώπινος Σκελετός και οι Λειτουργίες του.

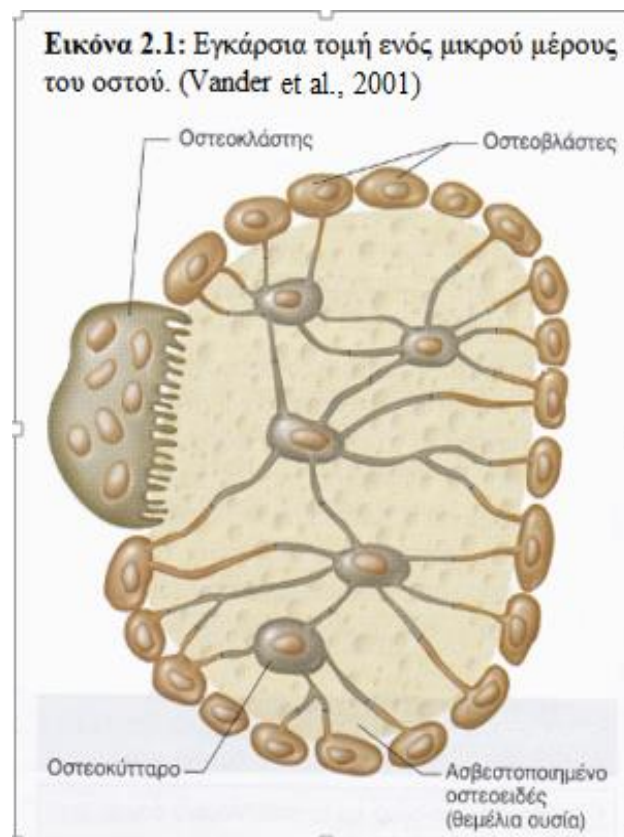
Ο ανθρώπινος σκελετός αποτελείται από 206 οστά. Ο αξονικός σκελετός περιλαμβάνει τα οστά του κρανίου, τις πλευρές, το στέρνο και την σπονδυλική στήλη. Ο περιφερικός σκελετός αποτελείται από τα οστά των άκρων, του ώμου και της λεκάνης. Ο ανθρώπινος σκελετός έχει δύο σημαντικές λειτουργίες: τη μηχανική και τη μεταβολική λειτουργία. Η *μηχανική λειτουργία* αποτελεί το γεγονός ότι δίνει σχήμα στο σώμα και στηρίζει τα μαλακά μέρη. Επίσης παρέχει προστασία στα ζωτικά όργανα από κακώσεις και συμβάλει στην κίνηση των διαφόρων μελών του σώματος, παρέχοντας σημεία στήριξης των μυών. Παράλληλα τα οστά λειτουργούν ως αποθήκες μετάλλων και αποτελούν θέσεις αιμοποίησης. Η *μεταβολική λειτουργία* του ανθρώπινου σκελετού αποτελεί το γεγονός ότι παρέχει μια δεξαμενή απαραίτητων ιόντων (ασβέστιο, φώσφορο, μαγνήσιο, νάτριο), συμβάλλει στη ρύθμιση της ομοιόστασης του ασβεστίου και του φωσφόρου και στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας του οργανισμού (Priscilla & Karen, 2004).

2.2 Σύσταση των Οστών

Τα οστά αποτελούνται από ένα συνδετικό ιστό (οστίτη ιστό) αρκετών κυττάρων διαφορετικού τύπου τα οποία περιβάλλονται από ένα πλέγμα κολλαγόνου (εξωκύτταρα θεμέλια ουσία), ονομαζόμενο οστεοειδές, πάνω στο οποίο εναποθέτονται μέταλλα και ειδικότερα κρύσταλλοι ασβεστίου και φωσφόρου που είναι γνωστοί ως υδροξυαπατίτες. Η *θεμέλια ουσία* είναι ένα μη κυτταρικό συστατικό των οστών. Αποτελείται από 2 φάσεις, την οργανική και την ανόργανη. Η οργανική φάση των οστών παίζει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της δομής και στις μηχανικές και βιοχημικές διεργασίες του οστίτη ιστού. Συνήθως, περίπου το ένα τρίτο του βάρους ενός οστού αντιστοιχεί σε οστεοειδή μάζα και τα δύο τρίτα είναι μέταλλα, με τα οστικά κύτταρα να συμβάλλουν ελάχιστα στο συνολικό βάρος (Vander et al., 2001).

Ο οστίτης ιστός αποτελείται από τρεις ομάδες κυττάρων τα οποία ρυθμίζουν την οστική ανακατασκευή. Οι τρεις τύποι οστικών κυττάρων είναι οι οστεοβλάστες, τα οστεοκύτταρα και οι οστεοκλάστες (Εικόνα 2.1). **Οστεοβλάστες** είναι τα κύτταρα τα οποία σχηματοποιούν το οστό. Εκκρίνουν κολλαγόνο για να σχηματιστεί το περιβάλλον πλέγμα το οποίο ακολούθως ασβεστοποιείται. Μόλις περιβληθούν από το ασβεστοποιημένο πλέγμα, οι οστεοβλάστες ονομάζονται **οστεοκύτταρα**. Τα οστεοκύτταρα φέρουν επιμήκεις κυτταροπλασματικές προεκτάσεις οι οποίες εκτείνονται κατά μήκος του οστού και σχηματίζουν στεγανές συνδέσεις με άλλα οστεοκύτταρα. **Οι οστεοκλάστες** είναι μεγάλα πολυπύρηννα κύτταρα τα οποία

απορροφούν ήδη σχηματισμένο οστό, εκκρίνοντας ιόντα υδρογόνου, τα οποία διαλύουν τους κρυστάλλους και υδρολυτικά ένζυμα τα οποία πέπτουν την οστεοειδή ουσία (οστεόλυση) (Vander et al., 2001).



2.3 Είδη Οστίτη Ιστού

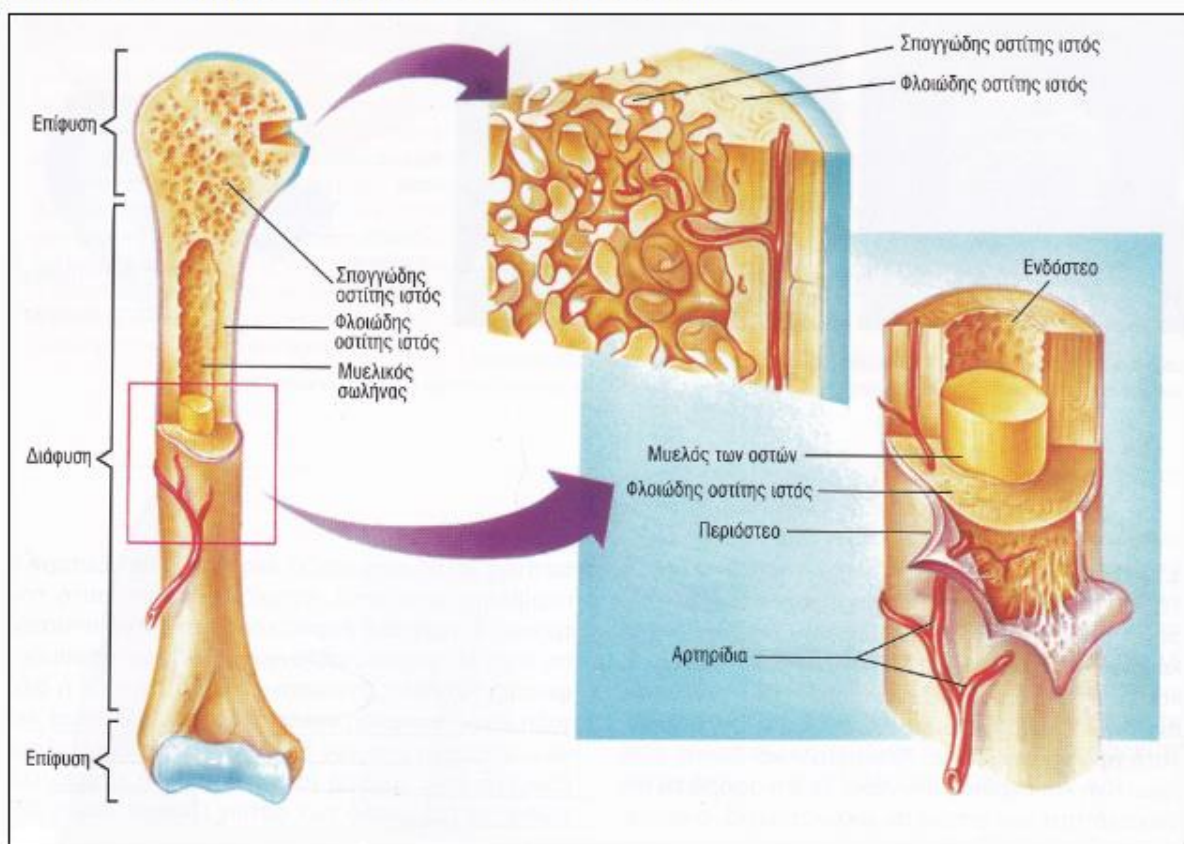
Ανάλογα με τη διάταξη του οστεοειδούς, ο οστίτης ιστός διακρίνεται σε δύο τύπους: το φλοιώδες και το σπογγώδες οστίτη ιστό (Εικόνα 2.2).

- Στο φλοιώδες ιστό το οστεοειδές έχει πυκνή δομή με μικρά κενά και οι δοκίδες των οστεοκυττάρων βρίσκονται σε στενή επαφή μεταξύ τους. Ο φλοιώδης ιστός σχηματίζει ένα άκαμπτο εξωτερικό περίβλημα στα οστά, στηρίζοντας κατ' αυτό τον τρόπο το σωματικό βάρος και παρέχοντας αντίσταση στις εξωτερικές μηχανικές δυνάμεις παραμόρφωσης.
- Στο σπογγώδη ιστό αντίθετα η διάταξη είναι πιο αραιή και υπάρχουν μεγαλύτερα κενά μεταξύ των οστικών δοκίδων, τα οποία καταλαμβάνονται από ερυθρό (αιμοποιητικό) ή κίτρινο (λιπώδης ιστός) μυελό των οστών (Μανιός, 2006).

Το 80% περίπου του σκελετού αποτελείται από φλοιώδη ιστό και το υπόλοιπο από σπογγώδη. Επίσης η αναλογία μεταξύ φλοιώδους και σπογγώδους οστίτη ιστού δεν είναι ίδια σε όλα τα

οστά. Οι σπόνδυλοι και τα πλατεά οστά της πυέλου αποτελούνται κυρίως από σπογγώδη ιστό, ο οποίος επιφανειακά επικαλύπτεται από ένα κέλυφος φλοιώδους ιστού. Τα μακρά οστά αποτελούνται κυρίως από φλοιώδη ιστό ενώ το κεντρικό μέρος των επιφύσεων τους αποτελείται από σπογγώδη ιστό (Μανιός, 2006). Ενώ ο σπογγώδης ιστός αποτελεί μόνο το 20% της σκελετικής μάζας, λόγω του μεγάλου πηλίκου επιφάνεια/μάζα συγκεντρώνει το μεγαλύτερο ποσοστό του οστικού μεταβολισμού. Αντίθετα τα φλοιώδη οστά, ενώ αποτελούν το 80% της σκελετικής μάζας, αντιπροσωπεύουν ένα μικρό μόνο μέρος του οστικού μεταβολισμού (Horowitz, 1996).

Εικόνα 2.2: Η δομή ενός μακρού οστού. (Μανιός, Ι., 2006)



2.4 Οστικός Μεταβολισμός

Κατά τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου, ο σκελετός υφίσταται διαρκώς ανακατασκευή (bone remodeling), μια περιοδική και συνεχή διαδικασία αντικατάστασης παλαιού και φθαρμένου οστού (μέσω διαδοχικής ενεργοποίησης της λειτουργίας των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών), με απώτερο σκοπό την επιδιόρθωση των μικροφθορών των μικρομονάδων του

οστού και την ομοιοστασία του ιονισμένου ασβεστίου στον εξωκυττάριο χώρο. Η πλήρης ανακατασκευή του ανθρώπινου σκελετού διαρκεί 10 χρόνια (Μανιός, 2007).

2.4.1 Κατασκευή των Οστών

Κατασκευή των οστών (bone modeling) ονομάζεται ο σχηματισμός νέου οστού σε περιοχές όπου δεν υπήρχε προηγουμένως. Η λειτουργία αυτή αρχίζει πολύ νωρίς, κατά την εμβρυική ηλικία και έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη του σκελετού. Το γεγονός αυτό επιτρέπει όχι μόνο την κανονική αρχιτεκτονική ανάπτυξη του σκελετού κατά την περίοδο της αύξησης, αλλά και την προσαρμογή της αρχιτεκτονικής του στον ενήλικα όταν οι μηχανικές συνθήκες αλλάξουν. Κατά τη διάρκεια της ζωής, η κατασκευή των οστών προκαλεί αύξηση του μεγέθους των σπονδύλων. Η ανακατασκευή του οστού είναι μια λειτουργία του οστίτη ιστού, που αρχίζει ταυτόχρονα με την ανάπτυξη του σκελετού και αποτελεί την κύρια δραστηριότητα κατά την ενήλικη ζωή (Καλδρυμίδης, 2004).

2.4.2 Οστική Ανακατασκευή

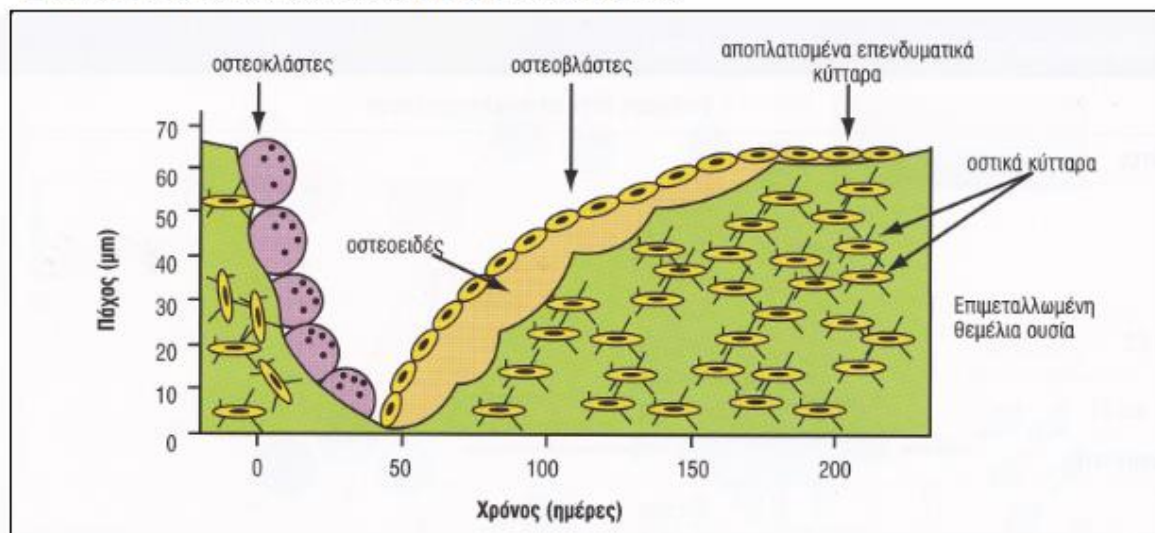
Η αρχή της οστικής αναδιαμόρφωσης οστού (Εικόνα 2.3) (bone remodeling) στηρίζεται σε 5 φάσεις, οι οποίες είναι οι ακόλουθες:

- *Η φάση ηρεμίας.* Στο στάδιο αυτό, τα κύτταρα πάνω στην ελεύθερη επιφάνεια του οστέονα είναι ανενεργά.
- *Η φάση της ενεργοποίησης.* Η διαδικασία ξεκινάει με ένα ερέθισμα και έτσι εκκρίνεται ένας ειδικός τοπικός παράγοντας από τα επενδυτικά κύτταρα, τα οστεοκύτταρα και τα κύτταρα του μυελού, οδηγώντας τα κύτταρα από τη φάση της ηρεμίας στη φάση ενεργοποίησης. Με αυτή τη διαδικασία, ενεργοποιούνται πρόδρομες μορφές οστεοκλαστών. Στη συνέχεια οι πρόδρομες μορφές των προ-οστεοκλαστών προσκολλώνται στο οστό και δημιουργούν έναν πολυπύρρηνο οστεοκλάστη που πέπτει τη θεμέλια ουσία, με τη διαδικασία που ονομάζεται πρωτεόλυση.
- *Η φάση της απορρόφησης.* Σε αυτή τη φάση, οι οστεοκλάστες απορροφούν σιγά σιγά τη θεμέλια ουσία. Η διαδικασία αυτή κρατάει 3-4 εβδομάδες στο σπογγώδες οστό και 6-10 εβδομάδες στο φλοιώδες οστό.
- *Η φάση της αναστροφής.* Στη φάση αυτή, ο πολυπύρρηνος οστεοκλάστης οδηγείται σε απόπτωση, ενώ τα μονοπύρρηνα κύτταρα οριοθετούν την οστική απορρόφηση.

- *Η φάση της οστικής παραγωγής.* Κατά τη διαδικασία αυτή, παρατηρείται οστικός σχηματισμός από ενεργοποιημένους οστεοβλάστες, οι οποίοι δημιουργούν το οστεοειδές. Οι οστεοβλάστες κατευθύνουν τις ίνες κολλαγόνου σε παράλληλη διάταξη, συχνά όμως τις κατευθύνουν και προς αντίθετη φορά. Η επιμετάλλωση του οστού, δηλαδή η χρονική περίοδος ωρίμανσης του οστεοειδούς, ολοκληρώνεται μέσα σε 70-100 μέρες, χρόνος ο οποίος διαφέρει σε φλοιώδες και σπογγώδες οστό. Η φάση της οστικής παραγωγής διακρίνεται σε δύο υποφάσεις, την αρχική κατά την οποία παράγεται οστεοειδές και την αργότερη που χαρακτηρίζεται από την αποτιτάνωση του οστεοειδούς (Baron, 2008; Shils, 2006).

Γίνεται συνεπώς εμφανές ότι η οστική ανακατασκευή βασίζεται στην απόλυτη συνεργασία και ισορροπία μεταξύ των δύο βασικών κυτταρικών σειρών του οστού, δηλαδή των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών. Η συνεργασία αυτή ονομάζεται φαινόμενο σύζευξης (coupling phenomenon). Η σύζευξη οστεοβλαστών-οστεοκλαστών είναι ένα χρονικά περιορισμένο φαινόμενο. Κατά την παιδική ηλικία και μέχρι την επίτευξη της κορυφαίας οστικής πυκνότητας (25°-30° έτος) υπάρχει, υπό φυσιολογικές συνθήκες, μια υπεροχή των οστεοβλαστών έναντι των οστεοκλαστών, ενώ αντίθετα, μετά το 40° έτος της ηλικίας και κυρίως στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, υπάρχει υπεροχή των οστεοκλαστών. Στην αντίθετη περίπτωση, δηλαδή στη διατάραξη της συνεργασίας οστεοβλαστών-οστεοκλαστών υπέρ του ενός εκ των δύο κυττάρων, έχουμε το φαινόμενο της αποσύζευξης (uncoupling phenomenon) που είναι η κύρια αιτία πρόκλησης μεταβολικής διαταραχής των οστών, όπως είναι η οστεοπενία, η ραχίτιδα, η οστεοπόρωση και η νόσος Paget. Οι περισσότερες παθήσεις των οστών παρουσιάζουν κάποια δυσλειτουργία σε κάποιο στάδιο της οστικής ανακατασκευής (Baron, 2008; Shils, 2006).

Εικόνα 2.3: Οστική ανακατασκευή. (Μανιός, Ι., 2006)



2.5 Παράγοντες που επηρεάζουν τον Οστικό Μεταβολισμό.

Σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των οστών διαδραματίζουν κάποιοι παράγοντες οι οποίοι αφορούν **ορμόνες** όπως η παραθορμόνη, η PTHrP (πρωτεΐνη που σχετίζεται με την παραθορμόνη), η καλσιτονίνη, τα στεροειδή φύλου, **κυτταροκίνες** όπως ιντερλευκίνες IL-1, IL-6, IL-10) και διάφοροι **αυξητικοί παράγοντες** όπως TGFβ, DPGF, FGFs, IGFs, IGFBPs.

2.5.1 Ορμόνες

2.5.1.1 Στεροειδή Φύλου

Η δράση των στεροειδών του φύλου τόσο στην οστική ανάπτυξη όσο και στην απόκτηση της κορυφαίας οστικής μάζας είναι σημαντική. Αποτελούν τον κύριο υπεύθυνο για τη φυλετική διαφοροποίηση του ανθρώπινου σκελετού, που όπως είναι γνωστό συντελείται κυρίως στην εφηβεία. Επίσης, τα οιστρογόνα εμπλέκονται στην ομοιοστασία του ασβεστίου μέσω της αναστολής της δράσης των οστεοκλαστών. Επιπλέον, εμποδίζουν την οστική αποδόμηση, ενώ ταυτόχρονα βοηθούν στην οστική παραγωγή μέσω της διέγερσης των οστεοβλαστών (Compston, 2001).

2.5.1.2 Αυξητική Ορμόνη (GH)

Η αυξητική ορμόνη εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης και έχει δομικές ομοιότητες με την προλακτίνη. Η αυξητική ορμόνη έχει αναβολική δράση και συμβάλλει στην ανάπτυξη των οστών. Η έκκριση της ελέγχεται από άλλες δυο ορμόνες, την σωματοεκλυτίνη (GHRH) η

οποία αυξάνει την έκκρισή της και την σωματοστατίνη που την αναστέλλει (Vander et al., 2001). Μια μέγιστη αύξηση της οστικής μάζας παρατηρείται κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και της εφηβείας μέσω ενδοχόνδριας οστικής σύνθεσης. Είναι γνωστό ότι η οστική ανακατασκευή ρυθμίζεται από μια ισορροπη σχέση μεταξύ οστικής απορρόφησης και οστικής σύνθεσης. Ο ρόλος της GH σε αυτή τη διαδικασία είναι σημαντικός αφού αυξάνει τη σύνθεση του οστού με δυο τρόπους:

A. απευθείας δράση στους υποδοχείς της GH

B. μέσω ενδοκρινικής, παρακρινικής και αυτοκρινικής δράσης του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1).

Ακόμα δεν είναι γνωστό αν οι οστεοκλάστες έχουν υποδοχείς για την GH, αλλά μελέτες έχουν δείξει ότι η GH ρυθμίζει την παραγωγή οστεοκλαστών σε κυτταρικές καλλιέργειες μυελού των οστών.

2.5.1.3 Θυροξίνη

Ο υπερθυρεοειδισμός είναι νόσημα που σχετίζεται με την επιτάχυνση του οστικού μεταβολισμού. Η αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα συνοδεύεται από μεγάλη αύξηση της ενεργοποίησης των μεταβολικών μονάδων του οστού, που οδηγούν σε οστική απώλεια μέσω της δράσης των θυρεοειδικών ορμονών T_3 και T_4 στους οστεοκλάστες. Σε μεγάλη αύξηση της θυροξίνης έχουμε αυξημένη απορρόφηση κυρίως σπογγώδους οστού. Παράλληλα παρατηρείται μείωση της $1,25(OH)_2D_3$ και ελάττωση της απορρόφησης ασβεστίου από το έντερο. Επομένως προκύπτει ότι ο μη ελεγχόμενος με θεραπευτική αγωγή υπερθυρεοειδισμός επηρεάζει αρνητικά τον οστικό μεταβολισμό και την οστική πυκνότητα τόσο ενηλίκων όσο και παιδιών (Mora et al., 1999).

2.5.1.4 Γλυκοκορτικοειδή

Ο όρος γλυκοκορτικοειδή αναφέρεται στις στερεοειδικές ορμόνες που εκκρίνονται από το φλοιό των επινεφριδίων. Οι πιο γνωστές είναι η κορτιζόλη και η κορτικοστερόνη. Η κορτιζόλη αυξάνει την οστική απώλεια και συγχρόνως αναστέλλει το σχηματισμό νέου οστού διεγείροντας τόσο τους οστεοκλάστες όσο και τους οστεοβλάστες (Mushtaq & Ahmed, 2002). Οι κυριότεροι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα κορτικοειδή προκαλούν οστική απώλεια είναι οι εξής:

1. υπερασβεστιουρία
2. αναστολή απορρόφησης ασβεστίου από το έντερο
3. δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός λόγω 1 και 2
4. καταστολή έκκρισης ορμονών φύλου

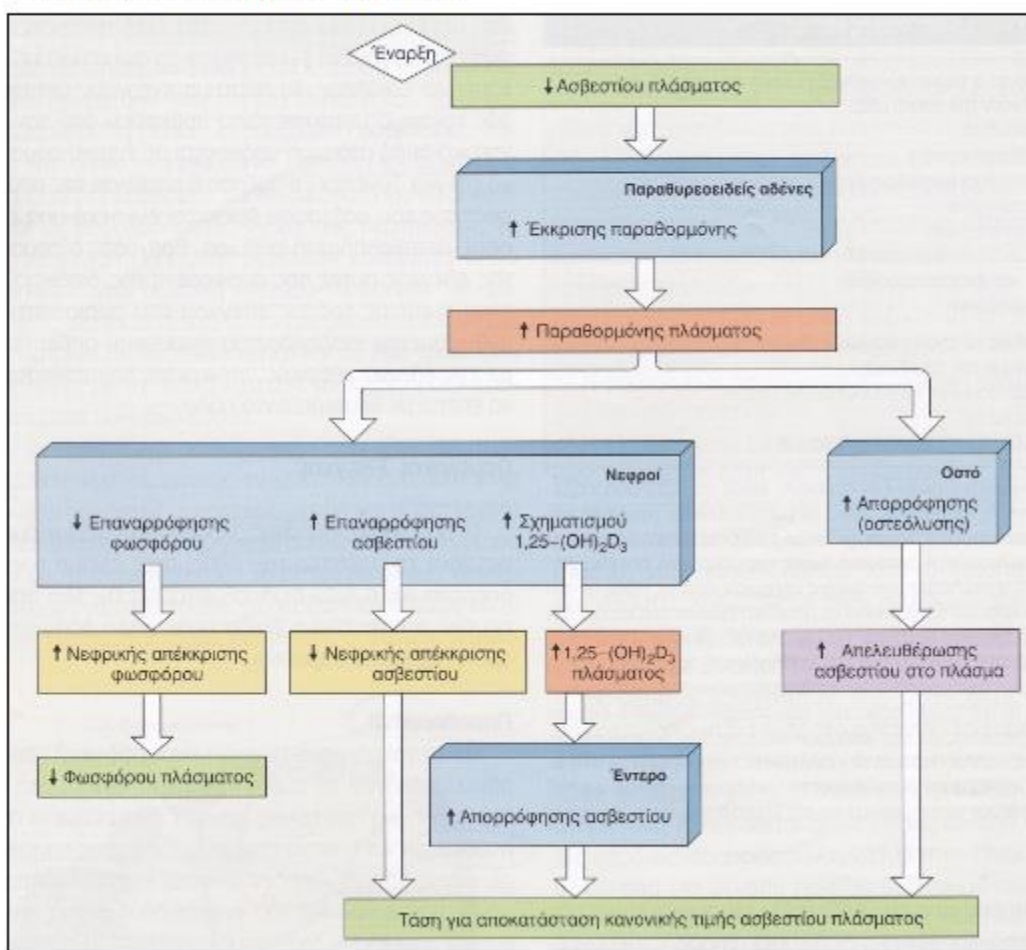
5. αύξηση της οστικής αποδόμησης λόγω 3
6. επίταση της δράσης της PTH και της καλσιτριόλης στην οστική ανακατασκευή
7. αναστολή της αναγέννησης και των συνθετικών λειτουργιών των οστεοκλαστών

Λόγω 1 και 2 έχουμε ως αποτέλεσμα την ελάττωση του ασβεστίου στο πλάσμα και την αντιρροπιστική αύξηση της παραθορμόνης, ενώ η δράση των κορτικοειδών στα οστά προκαλεί οστεοπενία-οστεοπόρωση (Canalis et al., 2004).

2.5.1.5 Παραθορμόνη (PTH)

Η παραθορμόνη είναι ένα πολυπεπτίδιο MB 9500 και αποτελείται από 84 αμινοξέα που εκκρίνεται από τα δύο ζεύγη παραθυρεοειδικών αδένων που βρίσκονται στην οπίσθια επιφάνεια του θυρεοειδούς αδένα. Βασική λειτουργία της PTH είναι η διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου στον εξωκυττάριο χώρο σε συνεργασία με τη βιταμίνη D και την καλσιτονίνη (Εικόνα 2.4). Η δράση της παραθορμόνης στον ορό του αίματος φαίνεται να σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την ποσότητα του ασβεστίου και τον λόγο Ca/PTH. Η ύπαρξη ειδικών υποδοχέων Ca^{2+} στην επιφάνεια των παραθυρεοειδικών κυττάρων επιτρέπει να γίνει άμεσα αντιληπτή η πτώση του Ca με αποτέλεσμα τη σύνθεση και έκκριση PTH, η οποία διαθέτει υποδοχείς στους νεφρούς, το έντερο και τα οστά. Στα όργανα στόχους ασκεί τη δράση της μέσω ενεργοποίησης της πρωτεΐνης Gs και του κυκλικού αδενομονοφωσφορικού οξέος (c-AMP). Η PTH στους νεφρούς προκαλεί επαναρρόφηση του Ca στα άπω νεφρικά σωληνάρια, ενώ συγχρόνως ελαττώνει την επαναρρόφηση του φωσφόρου με αποτέλεσμα φωσφατουρία, υποφωσφαταιμία και αύξηση του Ca. Επίσης μια άλλη δράση της PTH στους νεφρούς είναι η διέγερση της 1-α-υδροξυλάσης, ενζύμου που συμμετέχει στο σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη της βιταμίνης D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), η οποία με τη σειρά της προκαλεί απορρόφηση του Ca από το έντερο. Η δράση της PTH στα οστά επιτυγχάνεται μέσω των οστεοβλαστών που διαθέτουν υποδοχείς για την PTH. Οι οστεοβλάστες εκκρίνουν στη συνέχεια κυτοκίνες (IL-1) και αυξητικούς παράγοντες (TGF-β) που διεγείρουν με τη σειρά τους οστεοκλάστες, με αποτέλεσμα την αύξηση του Ca στον εξωκυττάριο χώρο. Εκτός της PTH, ανάλογη δράση ασκεί το PTHrP (Parathormone related Peptide), το οποίο παράγεται στους παραθυρεοειδείς του εμβρύου και φαίνεται ότι ρυθμίζει τη δίοδο του Ca από τη μητέρα στο έμβρυο με στόχο τη φυσιολογική ανάπτυξη του σκελετού του εμβρύου (Deftos, 2001; Dorland's, 1997).

Εικόνα 2.4: Λειτουργία της παραθορμόνης για διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου. (Vander et al., 2001)



2.5.1.6 Βιταμίνη D

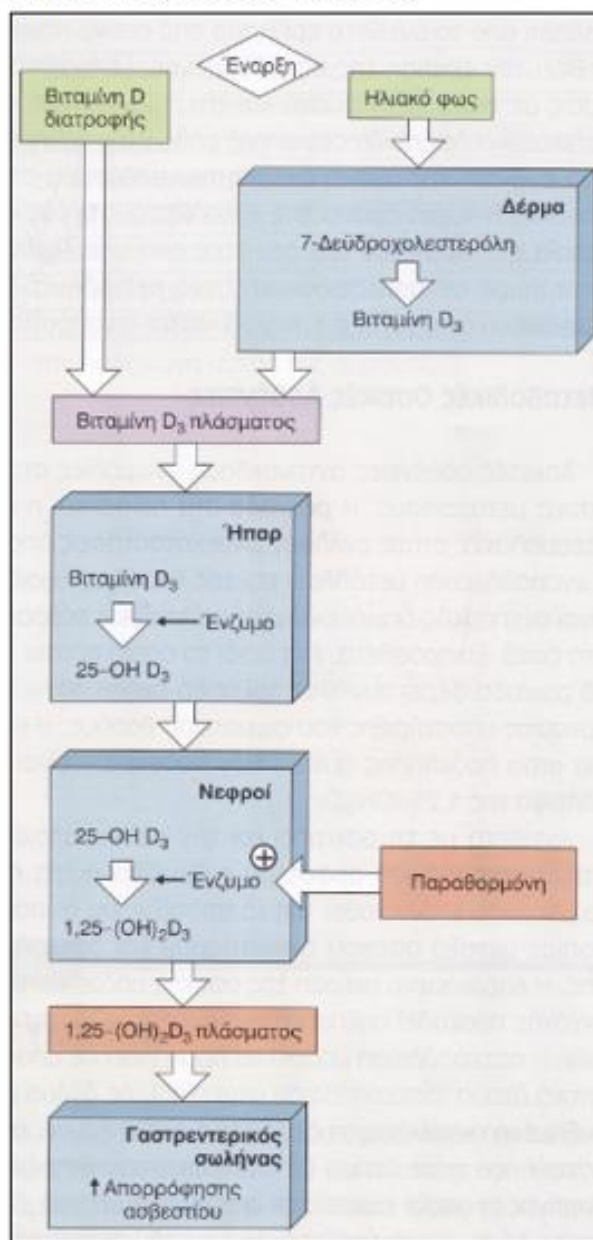
Η βιταμίνη D είναι ένα σύμπλεγμα ουσιών με ορμονική δράση. Απαντάται σε δύο μορφές, την εργοκαλσιφερόλη D₂ που προέρχεται από τρόφιμα φυτικής προέλευσης και την χοληκαλσιφερόλη D₃ που παράγεται με τη δράση της υπεριώδους ακτινοβολίας στο δέρμα. Η βιταμίνη D μετατρέπεται σε 25-υδροξυβιταμίνη D₃ ή αλλιώς καλσιδιόλη στο ήπαρ και στη συνέχεια σε 1,25-διυδροξυβιταμίνη D₃ ή αλλιώς καλσιτριόλη στους νεφρούς (ενεργός μορφή) (Εικόνα 2.5) (Ματάλα & Γιαννακούλια, 2007). Τα φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D στον ορό είναι περίπου 20-60pg/ml, αλλά διαφοροποιούνται και ανά ηλικία.

Η δράση της βιταμίνης D στα όργανα στόχους ασκείται μέσω ειδικών υποδοχέων στον πυρήνα των αντίστοιχων κυττάρων. Έχουν ανευρεθεί υποδοχείς στα κύτταρα του εντέρου, των οστών (οστεοβλάστες) και του νεφρού (κύτταρα των άπω εσπειραμένων σωληναρίων) (Συντώσης,

2008). Στα οστά η βιταμίνη D έχει πολλαπλές δράσεις. Έχει αποδειχθεί ότι οι οστεοβλάστες φέρουν ειδικούς πυρηνικούς υποδοχείς για την καλσιτριόλη και ότι μέσω αυτών έχει τη δυνατότητα ελέγχου της οστικής αναδόμησης σε όλες τις φάσεις. Κατά τη φάση της οστεόλυσης δρα στους οστεοβλάστες και ενισχύει την παραγωγή κυτοκινών, που οδηγούν στην αύξηση της παραγωγής και ωρίμανσης των οστεοκλαστών, αυξάνοντας την οστεόλυση και αποδίδοντας ασβέστιο στον οργανισμό. Όσον αφορά τη φάση της οστεοπαραγωγής, η καλσιτριόλη δρα στους οστεοβλάστες αυξάνοντας την παραγωγή του TGF- β , υπεύθυνου για τη φάση της αναστροφής της οστεόλυσης προς οστεοπαραγωγή, των υποδοχέων του IGF-1 (υπεύθυνου για τη δημιουργία οστεοειδούς) και της οστεοκαλσίνης (πεπτίδιο υπεύθυνο για την ασβεστοποίηση του κολλαγόνου) (Kurose, 1990).

Η κύρια δράση της βιταμίνης D στον οργανισμό είναι η συμμετοχή στην ομοιοστασία του ασβεστίου, όπου βρίσκεται κάτω από το ρυθμιστικό έλεγχο της PTH και η παραγωγή της εξαρτάται από τα επίπεδα του ασβεστίου και του φωσφόρου του ορού. Πτώση του ασβεστίου του ορού προκαλεί τη διέγερση της PTH, η οποία, με τη σειρά της, αυξάνει τη σωληναριακή επαναρρόφηση του ασβεστίου των ούρων και προάγει τη δράση της α -1-υδροξυλάσης, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο την παραγωγή της καλσιτριόλης. Η παραγωγή της καλσιτριόλης έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη απορρόφηση του ασβεστίου από τον εντερικό αυλό (Εικόνα 2.5) (Συντώσης, 2008).

Εικόνα 2.5: Παραγωγή της βιταμίνης D και συμμετοχή της στην ομοιοστασία του ασβεστίου (Vander et al., 2001)



2.5.1.7 Καλσιτονίνη

Η καλσιτονίνη είναι ένα ορμονικό πεπτίδιο που εκκρίνεται από τα επανομαζόμενα «παραθυλακοειδή» κύτταρα τα οποία παρότι βρίσκονται εντός του θυρεοειδούς αδένου αποτελούν αυτούσιες οντότητες, διάσπαρτα ανάμεσα στα κύτταρα των θυρεοειδικών θυλακίων. Η καλσιτονίνη ελαττώνει τη συγκέντρωση του ασβεστίου στο πλάσμα κυρίως αναστέλλοντας τη δράση των οστεοκλαστών, μειώνοντας έτσι την οστεόλυση. Η έκκρισή της διεγείρεται από την αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου στο πλάσμα, δηλαδή από το αντίθετο ερέθισμα από εκείνο που ερεθίζει την έκκριση της παραθορμόνης. Σε αντίθεση όμως με την παραθορμόνη και την $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, η καλσιτονίνη δεν παίζει σημαντικό ρόλο στην καθημερινή ρύθμιση της

συγκέντρωσης του ασβεστίου στο πλάσμα. Η κύρια δράση της εντοπίζεται στην προστασία του σκελετού του σώματος από υπερβολική οστεόλυση σε ασβεστιοαπαιτητικές περιόδους, όπως είναι η ανάπτυξη, η εγκυμοσύνη και η γαλουχία (Vander et al., 2001).

2.5.2 Αυξητικοί Παράγοντες – Κυτταροκίνες

Τα οστικά κύτταρα συνθέτουν ένα μεγάλο αριθμό αυξητικών παραγόντων –GFs και η θεμέλια ουσία είναι η πηγή αυτών των πολυπεπτιδίων. Οι αυξητικοί παράγοντες έχουν καθοριστικό ρόλο στην οστική ανάπτυξη με αυτοκρινή και παρακρινή τρόπο. Οι παράγοντες που δρουν σε τοπικό επίπεδο ταξινομούνται σε εκείνους που συντίθεται από τα σκελετικά κύτταρα, εκείνους που συντίθεται από τη θεμέλια ουσία και σε αυτούς που προέρχονται από γειτονικούς ιστούς. Οι περισσότερο μελετημένοι αυξητικοί παράγοντες που συντίθενται από τα σκελετικά κύτταρα είναι ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας –TGFβ και ο ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας –IGF1. Οι TGFs είναι πολυπεπτίδια που περιλαμβάνουν τον TGFα (δεν ανιχνεύεται στα οστά) και τον TGFβ οι οποίοι συμμετέχουν σε πολλές φυσιολογικές και παθολογικές διαταραχές. Ο TGFβ συντίθεται από τους οστεοβλάστες και τα αιμοπετάλια για να προάγει την σύνθεση του DNA και τον κυτταρικό μεταβολισμό (Solheim E., 1998). Ο ινσουλινομιμητικός παράγοντας IGF-1 παράγεται από τους οστεοβλάστες και έχει συσχετιστεί με διάφορες μεταβολικές διαταραχές. Είναι ένα πολυπεπτίδιο που συμμετέχει στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών ενώ επάγει την οστική απορρόφηση μέσω ενεργοποίησης των υπαρχόντων οστεοκλαστών. Ο IGF-1 αποτελεί σημαντικό δείκτη οστικού μεταβολισμού, επηρεάζεται από τη διατροφή και τη φυσική δραστηριότητα (Zofkova, 2003; Canalis, 1980).

Έχει βρεθεί ότι τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος επικοινωνούν μεταξύ τους εκκρίνοντας διαβιβαστικές ουσίες πρωτεϊνικής ή γλυκοπρωτεϊνικής φύσεως, τις κυτταροκίνες οι οποίες δρουν στον οστικό μεταβολισμό. Χαρακτηριστικό των κυτταροκινών είναι το ευρύ φάσμα δράσης και η άριστη αποτελεσματικότητά τους ακόμα και σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις. Οι κυτταροκίνες που έχει δείχτεί να σχετίζονται με τον μεταβολισμό των οστών είναι οι ιντερλευκίνες (IL-1, IL-6, IL-10). Η IL-1 προάγει την οστική απορρόφηση, επηρεάζοντας την αύξηση, το σχηματισμό και τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών. Η IL-6 ρυθμίζει τις ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις, την σύνθεση πρωτεϊνών από το ήπαρ και τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών μέσω ενεργοποίησης των οστεοβλαστών. Η IL-10 παράγεται από κύτταρα του μυελού των οστών και διεγείρει την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών (Abbas et al., 2003).

2.6 Ο Ρόλος της Διατροφής στον Οστικό Μεταβολισμό

Η διατροφή αποτελεί από αρχαιοτάτων χρόνων παράγοντα διατήρησης της υγείας του ανθρώπου και κατέχει κυρίαρχο ρόλο στη σκελετική υγεία. Η ισορροπημένη διατροφή, που καλύπτει από τη μία μεριά τις ημερήσιες θερμιδικές ανάγκες και από την άλλη την απαιτούμενη ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D, αποτελεί κλειδί στην επίτευξη κορυφαίας οστικής μάζας κατά τη μετάβαση από τη βρεφική στην ενήλικη ζωή, αλλά και στη μείωση του ρυθμού της οστικής απώλειας κατά την τρίτη ηλικία. Η οστική πυκνότητα του σκελετού των ενηλίκων καθορίζεται από τη μέγιστη οστική μάζα και το ρυθμό της οστικής απώλειας. Μελέτες έδειξαν ότι η διαφορετική ικανότητα επίτευξης κορυφαίας οστικής μάζας καθορίζεται κατά 60-70% από γενετικούς παράγοντες, όπως η εθνικότητα, το φύλο και το κληρονομικό ιστορικό, ενώ το υπόλοιπο 30-40% από περιβαλλοντικούς όπως η διατροφή, η άσκηση, οι συνήθειες, διάφορες παθήσεις, καθώς και η χρήση φαρμάκων (Heaney et al., 2000).

2.6.1 Μακροθρεπτικά Συστατικά

2.6.1.1 Πρωτεΐνες

Η ημερήσια πρόσληψη πρωτεϊνών φαίνεται να συσχετίζεται με την οστική πυκνότητα και τον κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος. Άτομα όλων των ηλικιών και των δύο φύλων που διατρέφονται με επαρκή ποσά πρωτεϊνών έχουν αυξημένη οστική πυκνότητα, μείωση της ηλικιοεξαρτώμενης οστικής απώλειας και μείωση του κινδύνου εμφάνισης κατάγματος. Αυτή η θετική επίδραση των πρωτεϊνών προέρχεται, τόσο από την απευθείας δράση τους στην αρχιτεκτονική του οστού, όσο και από την ενίσχυση του μυϊκού συστήματος, μειώνοντας τον κίνδυνο πτώσεως (Bonjour, 2005). Η δράση των πρωτεϊνών στον οστικό μεταβολισμό προϋποθέτει επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D, έτσι ώστε να αντισταθμιστεί η μικρή ασβεστιουρική δράση τους. Οι πρωτεΐνες ασκούν προστατευτικό ρόλο στην οστική δομή, ο οποίος επιτυγχάνεται μέσω της επίδρασής τους στον άξονα αυξητικής ορμόνης (GH) – ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (IGF-1) και στη ρύθμιση της έκκρισης κυτταροκινών. Οι πρωτεΐνες της τροφής προάγουν την παραγωγή του IGF-1 και αυξάνουν την ευαισθησία των οργάνων-στόχων του (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Επίσης είναι πιθανό να προάγουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα, προστατεύοντας την οστική δομή. Συνεπώς η επαρκής ημερήσια πρόσληψη πρωτεϊνών είναι σημαντική για την υγεία των οστών. Αν και η μειωμένη πρόσληψη έχει συσχετιστεί με την οστική απώλεια, η αυξημένη δεν είναι σαφές πώς επιδρά στο οστό. Γι' αυτό και συστήνεται η

ημερήσια πρόσληψη να είναι αυτή που προκύπτει από τις γενικότερες διατροφικές οδηγίες, που συνιστούν έναν υγιεινό τρόπο διατροφής (Rizzoli et al., 2004).

Πίνακας 2.1: Ημερήσιες συνιστώμενες προσλήψεις πρωτεϊνών ανάλογα με την ηλικία. RDA: Recommended Daily Allowance. (US Department of Agriculture, UK Department of Health)

Ηλικία	RDA (gr) /kg βάρους σώματος
0-6 μήνες	2,2
6-12 μήνες	2,0
1-3 έτη	1,8
4-6 έτη	1,5
7-10 έτη	1,2
11-14 έτη	1,0
15-18 έτη	0,9
19 + έτη	0,8

2.6.1.2 Λιπίδια

Τα τελευταία χρόνια η σχέση της κατανάλωσης των ω -3 και ω -6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και της υγείας είναι επίκαιρο θέμα και αποτελεί βάση για πολλές μελέτες. Τα ω -3 λιπαρά οξέα βρίσκονται κυρίως στα λιπαρά ψάρια (π.χ. σαρδέλλα, σολωμός), καθώς και σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης, όπως το έλαιο και ο λιναρόσπορος. Κύριοι εκπρόσωποί τους είναι το α-λινολενικό οξύ (ALA 18:3n-3), που βρίσκεται στα φυτικής προέλευσης τρόφιμα, καθώς και το εικοσαπεντανοϊκό (EPA 20:5n-3), το δοκοσαεξανοϊκό (DHA 22:6n-3) και το δοκοσαπεντανοϊκό οξύ (DPA 22:5n-3), που συναντώνται στα ψάρια. Τα ω -6 λιπαρά οξέα βρίσκονται στα τρόφιμα φυτικής προέλευσης κυρίως στο ηλιέλαιο, το καλαμποκέλαιο και το αραβοσιτέλαιο, καθώς και στις διάφορες μαργαρίνες τους, με κυριότερο εκπρόσωπο το λινελαϊκό οξύ (LA 18:2n-6). Όσον αφορά τη σκελετική υγεία, σημαντικό ρόλο παίζει το κλάσμα ω -6/ ω -3. Έχει βρεθεί ότι το αυξημένο κλάσμα ω -6/ ω -3 δρα αρνητικά, ενώ αντίστροφα το χαμηλό κλάσμα ω -6/ ω -3 θετικά. Οι μηχανισμοί δράσεις των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στον οστικό μεταβολισμό είναι: α) τα ω -3 λιπαρά οξέα φαίνεται να μειώνουν τα επίπεδα ορισμένων προφλεγμονωδών κυτταροκινών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης, όπως η IL-6 και η IL-

1. β) τα ω-6 φαίνεται να προάγουν τη σύνθεση εικοσανοειδών, όπως η προσταγλανδίνη PGE₂, η οποία σε μικρές συγκεντρώσεις δρα θετικά στον οστικό μεταβολισμό, ενώ σε μεγάλες συγκεντρώσεις μπορεί να μειώσει τον οστικό σχηματισμό και να αυξήσει την οστική απορρόφηση. γ) τέλος η αυξημένη πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων συμβάλλει στη αύξηση της απορρόφησης, μειώνει την απομάκρυνση ασβεστίου από τα οστά και αυξάνει την επιμετάλλωση των οστών. Παρότι τα ερευνητικά δεδομένα σε σχέση με τη σκελετική υγεία δεν είναι ακόμη σαφή, στις γενικές διατροφικές οδηγίες συστήνεται υψηλή κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε ω-3 και χαμηλή σε ω-6 λιπαρά οξέα (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009).

2.6.2 Μικροθρεπτικά Συστατικά

2.6.2.1 Ασβέστιο

Το ασβέστιο είναι ένα από τα βασικότερα μικροθρεπτικά συστατικά και κατέχει σημαντικό ρόλο στην σκελετική υγεία, κατέχοντας δομικό και λειτουργικό ρόλο στο ανθρώπινο σώμα. Από το συνολικό ασβέστιο του οργανισμού, το 99% βρίσκεται στο σκελετό και το υπόλοιπο 1% στο πλάσμα και στους μαλακούς ιστούς (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Η σκελετική μάζα αυξάνει από 70 - 90 g κατά τη γέννηση έως 2400 - 3300 g στη δεύτερη με τρίτη δεκαετία της ζωής, όπου επιτυγχάνεται η κορυφαία οστική πυκνότητα ενώ, επακόλουθα μειώνεται (Trotter & Hixon, 1974). Είναι λοιπόν φανερό ότι από την ενδομήτρια ζωή μέχρι την εφηβεία και το γήρας, ο αναπτυσσόμενος σκελετός μεταβαίνει από διάφορα στάδια, που κάθε φορά διαφοροποιούν τις ανάγκες σε ασβέστιο.

Ομοιοστασία του ασβεστίου

Η ομοιοστασία του ασβεστίου καθορίζεται από τη διαιτητική του πρόσληψη, το βαθμό της εντερικής απορρόφησης, την εναπόθεση ή αποβολή από τα οστά και από τη νεφρική απέκκριση ή επαναρρόφηση. Το 40% του ασβεστίου του πλάσματος βρίσκεται συνδεδεμένο με αλβουμίνη, το 10% με κιτρικά, διττανθρακικά ή φωσφορικά ιόντα και το υπόλοιπο 50% απαντάται με τη μορφή του ιονισμένου ασβεστίου. Το ιονισμένο ασβέστιο είναι αυτό που τελικά υπόκειται στη ρυθμιστική δράση της παραθορμόνης (PTH) και των μεταβολιτών της βιταμίνης D, οι οποίοι καθορίζουν το βαθμό της εντερικής απορρόφησης, της νεφρικής απέκκρισης και της χρησιμοποίησης από τον σκελετό. Το ασβέστιο που απορροφάται από την τροφή χρησιμοποιείται τόσο για την κάλυψη των αναγκών του σκελετού, όσο και για την αναπλήρωση των απωλειών από τους άλλους ιστούς. Καθημερινά, σχεδόν 200 mg ασβεστίου αποβάλλονται από τα κόπρανα και το δέρμα με την εφίδρωση, ανεξάρτητα από την πρόσληψη, αφού οι

απώλειες αυτές δεν υπόκεινται σε ρυθμιστικούς μηχανισμούς (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009).

Απορρόφηση του ασβεστίου

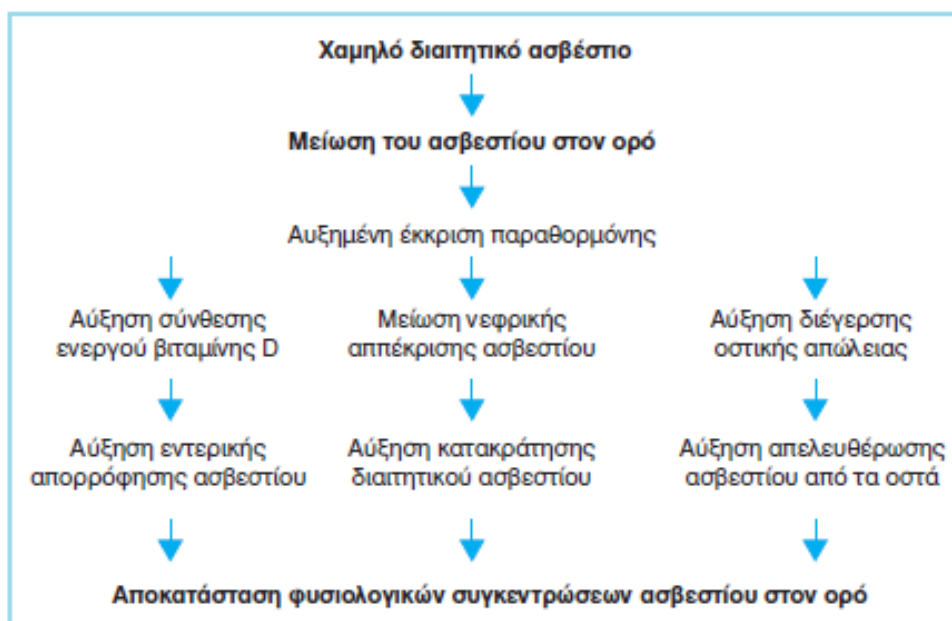
Το ασβέστιο των τροφών απορροφάται από τον εντερικό αυλό με δύο τρόπους: α) την ενεργητική μεταφορά, που αποτελεί τον κύριο τρόπο απορρόφησης, όπου εξαρτάται από τη δράση της βιταμίνης D και επομένως υπόκειται σε ρυθμιστικούς ελέγχους και β) την παθητική διάχυση, που δεν εξαρτάται από τη βιταμίνης D και είναι υπεύθυνη μόνο για το 12,5% της συνολικής απορρόφησης. Η διαδικασία της απορρόφησης εξαρτάται όχι μόνο από τις ανάγκες του οργανισμού, που εκφράζονται μέσω της δράσης της PTH και της βιταμίνης D, αλλά και από γονιδιακούς και διαιτητικούς παράγοντες. Στους γονιδιακούς παράγοντες συγκαταλέγονται το φύλο, η φυλή, οι ιδιοσυστασιακοί παράγοντες, ακόμη και πολυμορφισμοί στο γονότυπο του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR), που διαφοροποιούν το βαθμό απορρόφησης (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009).

Όσον αφορά τους διαιτητικούς παράγοντες, το ασβέστιο που βρίσκεται παγιδευμένο στις τροφές δεν είναι όλο διαθέσιμο προς απορρόφηση, εξαιτίας της σύνθεσης των τροφίμων και των γευμάτων που μπορεί να περιέχουν ουσίες που αλλάζουν τη διαλυτότητα και τη χημική δομή του. Από τα συστατικά των τροφίμων που συμπλοκοποιούν το περιεχόμενο ασβέστιο και δεν επιτρέπουν την απορρόφησης του είναι τα οξαλικά ιόντα, το φυτικό και το ουρανικό οξύ και οι πολυφαινόλες. Περιέχονται κυρίως σε φυτικής προέλευσης τρόφιμα, με αποτέλεσμα να μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του ασβεστίου. Πλούσια σε οξαλικά οξέα είναι το σπανάκι, η σόγια και το κακάο, ενώ το φυτικό οξύ βρίσκεται στα ξερά φασόλια, στους σπόρους σησαμιού, στα αμύγδαλα και σε τμήμα του ενδοσπερμίου των δημητριακών. Γι' αυτό μεγάλη κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως μπορεί να οδηγήσει σε αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου. Επίσης και υπερβολική κατανάλωση φυτικών ινών, η οποία συστήνεται κατεξοχήν σε διαβητικούς και υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς, μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την απορρόφηση του ασβεστίου (Kelsay et al., 1979).

Το διαθέσιμο προς απορρόφηση ασβέστιο κάθε γεύματος υπόκειται στο ρυθμιστικό ρόλο της βιταμίνης D, που θα καθορίσει την ποσότητα που θα απορροφηθεί, ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού. Στα βρέφη και τα παιδιά, όπου λόγω της ανάπτυξης του σκελετού οι ανάγκες είναι αυξημένες, απορροφάται περίπου το 75% του προσλαμβανόμενου ασβεστίου, στους ενήλικες το 30%, ενώ σε κατάσταση εγκυμοσύνης η απορρόφηση αυξάνεται έως το 50%. Ωστόσο αυτή η ρυθμιστική ικανότητα δεν επαρκεί μετά την ηλικία των πενήντα ετών, όπου η έλλειψη των

ορμονών του φύλου στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες αλλά και στους ηλικιωμένους άνδρες, επηρεάζει τη διατήρηση του ασβεστίου στα οστά, την εντερική απορρόφηση, αλλά και τη νεφρική επαναρρόφησή του. Όταν η πρόσληψη ασβεστίου μειώνεται παρατηρείται ένας προσαρμοστικός μηχανισμός που αυξάνει την αποδοτικότητα της απορρόφησης του ασβεστίου όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.6 (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009).

Εικόνα 2.6: Μηχανισμός διατήρησης σταθερών συγκεντρώσεων ασβεστίου. (Κοντογιάννη, Μ., Τσαγκάρη, Α., 2009)



Ανάγκες σε ασβέστιο

Τα προσδιορισμένα όρια πρόσληψης, που επιτυγχάνουν την κάλυψη των ημερήσιων αναγκών ανάλογα με την ηλικία, παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.2

Πίνακας 2.2: Ημερήσιες συνιστώμενες προσλήψεις ασβεστίου ανάλογα με την ηλικία

Ηλικιακή Ομάδα		RDA (mg)
Βρεφική ηλικία	0-6 μηνών	300-400
	6-12 μηνών	400
Παιδική ηλικία	1-3 ετών	500
	4-6 ετών	600
	7-9 ετών	700
Εφηβεία		1300

Ενήλικες	1000
Εγκυμοσύνη	1200
Γαλουχία	1000
Εμμηνόπαυση	1300
Άνδρες μετά τα 65 έτη	1300

Πηγές ασβεστίου

Κυβερνητικοί οργανισμοί, καθώς και άλλοι των επαγγελματιών υγείας συστήνουν τα τρόφιμα ως την πλέον ενδεδειγμένη πηγή ασβεστίου. Το ασβέστιο μπορεί να προσληφθεί είτε από τρόφιμα που το περιέχουν ως φυσικό συστατικό είτε από εμπλουτισμένα τρόφιμα και ροφήματα. Το γάλα και τα άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα αποτελούν την κύρια πηγή ασβεστίου, συνεισφέροντας περίπου στο 70% του προσλαμβανόμενου ασβεστίου. Η σημασία τους για την καθημερινή διατροφή δεν περιορίζεται μόνο στην υψηλή περιεκτικότητά τους σε ασβέστιο, αλλά και σε άλλα περιεχόμενα θρεπτικά συστατικά για την υγεία των οστών, όπως βιταμίνη D, κάλιο, μαγνήσιο, φώσφορο και ψευδάργυρο. Εκτός από τα γαλακτοκομικά, υπάρχουν και αρκετά τρόφιμα φυτικής προέλευσης τα οποία αποτελούν πηγές ασβεστίου. Η βιοδιαθεσιμότητα του ασβεστίου από φυτικές πηγές εξαρτάται από το περιεχόμενο των τροφών αυτών σε φυτικό και οξαλικό οξύ, που όπως έχει ήδη αναφερθεί μειώνουν την απορρόφηση του ασβεστίου. Σε τρόφιμα πλούσια σε οξαλικά οξέα όπως το σπανάκι, το ασβέστιο απορροφάται σε ποσοστό $\leq 5\%$, ενώ σε άλλα λαχανικά, φτωχά σε οξαλικά όπως το μπρόκολο, το κουνουπίδι, το λάχανο, το ασβέστιο απορροφάται σε ποσοστό $\geq 50\%$. Τέλος τα τρόφιμα πλούσια σε φυτικό οξύ όπως τα ξερά φασόλια, οι σπόροι σησαμιού και τα αμύγδαλα έχουν ποσοστό απορρόφησης ασβεστίου περίπου 20% (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009).

2.6.2.2 Φώσφορος

Ο φωσφόρος είναι το δεύτερο μετά το ασβέστιο αφθονότερο ανόργανο συστατικό στον οργανισμό μας. Όπως και το ασβέστιο είναι βασικό δομικό στοιχείο των οστών, αλλά βρίσκεται επίσης σε μικρές ποσότητες στα περισσότερα κύτταρα. Το 80% του φωσφόρου στον οργανισμό μας βρίσκεται ενωμένο με το ασβέστιο στα οστά. Η συγκέντρωση του φωσφόρου στο ορό κυμαίνεται από 2.5 έως 4.5 mg/dl. Ο μηχανισμός που ρυθμίζει τα επίπεδα του φωσφόρου στο αίμα υπόκειται σε ενδοκρινική ρύθμιση της παραθορμόνης και της βιταμίνης D. Όταν η συγκέντρωση του φωσφόρου του ορού μειώνεται, διεγείρεται το ένζυμο 1-α-υδροξυλάση στους νεφρούς, με στόχο την αυξημένη μετατροπή της καλσιδιόλης σε καλσιτριόλη και τη

συνεπακόλουθη αύξηση της εντερικής απορρόφησης φωσφόρου (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009). Περίπου το 50-70% του προσλαμβανόμενου διαιτητικά φωσφόρου απορροφάται στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η απορρόφηση επιτελείται μέσω ενός κορεστού ενεργητικού συστήματος μεταφοράς, το οποίο περιλαμβάνει κάποιο φορέα και εξαρτάται από το νάτριο ή με διάχυση η οποία εξαρτάται γραμμικά από τη συγκέντρωση (Συντώσης, 2008).

Ο φώσφορος βρίσκεται σε αφθονία τροφίμων στη φύση. Καλές φυσικές πηγές φωσφόρου αποτελούν τα γαλακτοκομικά, το κρέας, το ψάρι και τα πουλερικά. Με τη μορφή του φωσφορικού οξέος και των ορθοφωσφορικών αποτελεί βασικό συστατικό των προσθετικών τροφίμων και ροφημάτων, που χρησιμοποιεί η σύγχρονη βιομηχανία τροφίμων, όπως τα προψημένα φαγητά, τα γεύματα σε ταχυφαγεία και τα αναψυκτικά τύπου cola. Η βιοδιαθεσιμότητα των πηγών φωσφόρου αποτελεί έναν άλλο παράγοντα της απορροφούμενης ποσότητας φωσφόρου. Το φωσφορικό οξύ και τα ορθοφωσφορικά που περιέχονται σε επεξεργασμένα τρόφιμα απορροφώνται ταχύτατα και σε ικανοποιητικό βαθμό. Αντίθετα ο φώσφορος που βρίσκεται συνδεδεμένος σε πρωτεΐνες και καζεϊνικά φωσφοπεπτίδια (γαλακτοκομικά) απορροφάται σε μικρότερο βαθμό, αφού πρώτα αποδεσμευτεί από την πρωτεΐνη.

Ως εκ τούτου, η ημερήσια πρόσληψη του φωσφόρου από το σύγχρονο κόσμο τείνει να υπερβαίνει ακόμη και την ημερήσια συνιστώμενη πρόσληψη, που είναι περίπου 800 mg για τους ενήλικες. Επομένως η διατροφική έλλειψη φωσφόρου είναι εξαιρετικά σπάνια (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009).

2.6.2.3 Μαγνήσιο

Το μαγνήσιο είναι το δεύτερο σε συχνότητα εμφάνισης κατιόν στο σώμα (περίπου 25g). Είναι ομοιόμορφα κατανεμημένο μεταξύ του σκελετού (50-60% της συνολικής ποσότητας) και των μαλακών ιστών (40-50% της συνολικής ποσότητας). Μόνο το 1% του συνολικού μαγνησίου στο σώμα βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο. Στον σκελετό το 1/3 περίπου του μαγνησίου βρίσκεται στην επιφάνεια του οστού. Αυτή η δεξαμενή μαγνησίου θεωρείται ότι ανταλλάσσει μαγνήσιο και έτσι μπορεί να είναι σημαντική στη διατήρηση των επιπέδων μαγνησίου στον ορό και στους μαλακούς ιστούς, σε περιόδους ανάγκης. Η φυσιολογική συγκέντρωση του εξωκυττάριου μαγνησίου είναι 0,75-0,95 mmol/l (1,8-2,3 mg/dl).

Η ομοιόσταση του μαγνησίου διατηρείται μέσω ελέγχου της αποτελεσματικότητας της εντερικής απορρόφησης και των απωλειών μαγνησίου στα ούρα (νεφρική επαναπορρόφηση), που αποτελεί

το σημαντικότερο ρυθμιστικό μηχανισμό ελέγχου για το μαγνήσιο. Η απορρόφηση του μαγνησίου από το γαστρεντερικό σωλήνα πραγματοποιείται με ενεργητική μεταφορά, παθητική διάχυση και παρασυρόμενο από διαλύτη (ακολουθώντας δηλαδή την πορεία του νερού). Περίπου 35-45% του προσλαμβανόμενου μαγνησίου απορροφάται και η απορρόφηση επηρεάζεται από την περιεκτικότητα του διαιτολογίου, όπως την περιεκτικότητά του σε φυτικό οξύ. Η απορρόφηση του μαγνησίου δεν επηρεάζεται από τη βιταμίνη D.

Οι συνιστώμενες ημερήσιες διαιτητικές προσλήψεις μαγνησίου παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.3. Το μαγνήσιο βρίσκεται σε πληθώρα τροφίμων. Τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα είναι τα ολικής αλέσεως δημητριακά, τα όσπρια, τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά και το τόφου. Μέτριες πηγές μαγνησίου είναι το κρέας, τα φρούτα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Σε περίπτωση μειωμένης διαιτητική πρόσληψη αυξάνεται η νεφρική επαναπορρόφηση του, με αποτέλεσμα η ανεπάρκεια μαγνησίου να είναι σπάνια. Παρόλα αυτά σε σοβαρή διαιτητική ανεπάρκεια διαταράσσεται η ομοιοστασία του ασβεστίου μέσω της μείωσης της έκκρισης παραθορμόνης (PTH) (Ματάλα & Γιαννακούλια, 2007; Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009).

Πίνακας 2.3: Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη μαγνησίου.

Ηλικιακή Ομάδα	Συνιστώμενη διαιτητική παροχή (mg/ημέρα)	
	Άνδρες	Γυναίκες
1-3 ετών	80	80
4-8 ετών	130	130
9-13 ετών	240	240
14-18 ετών	410	360
19-30 ετών	400	310
31-50 ετών	420	320
51-70 ετών	420	320
>70 ετών	420	320
Εγκυμοσύνη		
<18 ετών		400
19-30 ετών		350
31-50 ετών		360
Θηλασμός		
<18 ετών		360
19-30 ετών		310
31-50 ετών		320

2.6.2.4 Βιταμίνη D

Ο ρόλος την βιταμίνης D έχει συζητηθεί στο κεφάλαιο 2.5. Όπως περιγράφηκε η βιταμίνη D αναφέρεται σε μια ομάδα λιποδιαλυτών βιταμινών, κυρίως της βιταμίνης D2 ή εργοκαλσιφερόλης, που είναι φυτικής προέλευσης και της βιταμίνης D3 ή χοληκαλσιφερόλης, που παράγεται με τη δράση της υπεριώδους ακτινοβολίας στο δέρμα. Η κύρια δράση της βιταμίνης D είναι η συμμετοχή της στην ομοιοστάση του ασβεστίου. Οι συνιστώμενες ημερήσιες προσλήψεις βιταμίνης D παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.4. Η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση αναφέρεται στην εμφάνιση τοξικότητας όταν η βιταμίνη D χορηγηθεί σε μεγάλες δόσεις, συνήθως περισσότερο από 2000 IU (50 µg) την ημέρα. Η συμπτωματολογία από υπερδοσολογία στη βιταμίνη D περιλαμβάνει την εμφάνιση υπερασβεσταιμίας, υπερασβεστιουρίας, πολυδιψίας, πολουρίας, σύγχυσης, ανορεξίας και εμέτων. Η διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης D μέσω φυσικών προϊόντων, είναι περιορισμένη. Ανευρίσκεται στα λιπαρά ψάρια (κυρίως στο σολωμό και στις σαρδέλες), στο βούτυρο και στον κρόκο του αυγού. Ωστόσο, η αναγνώριση της ανάγκης για αυξανόμενη πρόσληψη, σε πολλές ομάδες πληθυσμού, οδήγησε στη δημιουργία προϊόντων ενισχυμένων με βιταμίνη D, όπως του γάλακτος, της μαργαρίνης και των δημητριακών πρωινού. Η αποκατάσταση της έλλειψης της βιταμίνης D που προκύπτει από τη μειωμένη έκθεση στον ήλιο, με στόχο την πρόληψη του καρκίνου του δέρματος, προϋποθέτει επαρκή διατροφική εκπαίδευση του πληθυσμού, έτσι ώστε να αναπληρώνεται αυτό το έλλειμμα με σωστούς διατροφικούς συνδυασμούς (Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009).

Πίνακας 2.4: Πρόσληψη βιταμίνης D µg/ημέρα

Διατροφικές συστάσεις βορείων χωρών, 2004 (Δανία, Φινλανδία, Ισλανδία, Νορβηγία, Σουηδία)	
6-11 μηνών	10
1-3 ετών	10 (7,5 για 2-3 ετών)
4-10	7,5
11-17	7,5
18-50	7,5
51-60	7,5
61-64	10
65-70	10
>70	10

2.6.2.5 Βιταμίνη K

Ο όρος βιταμίνη K αναφέρεται στην οικογένεια ενώσεων που περιέχουν ένα 2-μεθυλο-1,4-ναφθοκινονικό δακτύλιο. Οι μορφές της βιταμίνης K που υπάρχουν στη φύση είναι οι φυλλοκινόνες που βρίσκονται σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης και οι μενακινόνες που συντίθενται από τα βακτήρια. Η διαιτητική βιταμίνη K παρέχεται ως φυλλοκινόνη από φυτικά τρόφιμα και ως μίγμα μενακινονών από ζωικά προϊόντα. Πρωτεΐνες εξαρτημένες από τη βιταμίνη K που βρίσκονται στα οστά και στο χόνδρο είναι η οστεοκαλσίνη, η Gla πρωτεΐνη της θεμέλιας ουσίας (MGP) και η πρωτεΐνη S. Η οστεοκαλσίνη παράγεται από τους οστεοβλάστες κατά τη διάρκεια του σχηματισμού του οστίτη ιστού. Η MGP εντοπίζεται στο χόνδρο και το οστόν και συνδέεται με οργανικά συστατικά όσο και με μέταλλα στα οστά. Τέλος η πρωτεΐνη S συμβάλλει στη ρύθμιση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Οι πηγές της βιταμίνης K είναι τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά που είναι πλούσια σε φυλλοκινόνη όπως είναι το μπρόκολο, το σπανάκι, τα λαχανάκια Βρυξελλών, το μαρούλι και περιέχουν 400-700 µg βιταμίνης K/ 100gr τροφίμου. Το σογιέλαιο και το κραμβέλαιο είναι ιδιαίτερα πλούσια (142-200 µg/100g), ενώ το ελαιόλαδο περιέχει 55µg βιταμίνης K /100g ελαίου, όμως η περιεκτικότητά τους στη βιταμίνη επηρεάζεται από τις συνθήκες συντήρησης, αποθήκευσης και υδρογόνωσης, καθώς η βιταμίνη K είναι θερμο- και φωτοευαίσθητη. Επίσης μενακινόνες παράγονται από πολλά προαιρετικά και υποχρεωτικά αναερόβια βακτήρια τα οποία βρίσκονται στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η επαρκής πρόσληψη βιταμίνης K είναι 120 µg/ημέρα για τους άνδρες και 90 µg/ημέρα για τις γυναίκες (Σύντωσης, 2008; Κοντογιάννη & Τσαγκάρη, 2009).

2.7 Οστεοπενία Προωρότητας

Η οστεοπενία προωρότητας επίσης γνωστή και ως μεταβολική οστική νόσος προωρότητας αποτελεί ένα συχνό πρόβλημα στα πρόωρα νεογνά όπως αναφέρθηκε και στο προηγούμενο Κεφάλαιο. Η οστεοπενία προωρότητας χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική πυκνότητα που οφείλεται σε ανεπαρκή επιμετάλλωση του οστού ή σε αυξημένη απορρόφηση του οστού (Yesiltepe Mutlu et al., 2014). Πιο συχνά, η μεταβολική νόσος των οστών εμφανίζεται ως αποτέλεσμα ανεπαρκών αποθεμάτων ασβεστίου και φωσφόρου, που επιδεινώνεται λόγω ανεπαρκούς πρόσληψης και του υψηλού βαθμού σκελετικής ανάπτυξης που εμφανίζεται τις εβδομάδες μετά τη γέννηση (Rustico et al., 2014). Ο χρόνος που εμφανίζεται η οστεοπενία είναι μεταξύ της 6^{ης} και 12^{ης} εβδομάδας μετά τη γέννηση.

Για την ανάπτυξη του εμβρυικού σκελετού απαιτούνται μεγάλες ποσότητες ενέργειας, πρωτεϊνών και μετάλλων, τα οποία περνούν από τη μητέρα στο έμβρυο. Υπάρχει μια ενεργή μεταφορά ασβεστίου και φωσφόρου από τη μητέρα στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η οποία φτάνει το μέγιστό της (80%) στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα μεταξύ της 32^{ης} και 36^{ης} εβδομάδας κύησης. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, η μεταφορά ασβεστίου και φωσφόρου φτάνει στα 100-130 mg/kg και στα 60-70mg/kg την ημέρα αντίστοιχα (Yesiltepe Mutlu et al., 2014). Ο κύριος ρυθμιστής της μεταφοράς ασβεστίου (Ca) φαίνεται να είναι ένα πεπτίδιο που σχετίζεται με παραθυρεοειδής ορμόνες, αν και η παραθορμόνη (PTH) παίζει επίσης ρόλο. Η μετατροπή της 1,2-διυδροξυβιταμίνης D, η δραστική μορφή της βιταμίνης D, από την πρόδρομή της 25-υδροξυβιταμίνη –D προάγει επίσης τη ροή ασβεστίου μέσω του πλακούντα. Ο μηχανισμός για τη μεταφορά του φωσφόρου δεν έχει κατανοηθεί ακόμα πλήρως, αν και υπάρχει υποψία μιας διαδικασίας ενεργούς μεταφοράς που μεσολαβεί εν μέρει η παραθορμόνη (PTH) (Rustico et al. 2014).

Τα πρόωρα νεογνά απέχουν σε μεγάλο βαθμό από αυτή την κρίσιμη περίοδο αύξησης των οστών, γεγονός που τα θέτει σε κίνδυνο μεταβολικής οστικής νόσου (A.S.P.E.N., 2013). Αυτή η παροχή Ca και P διακόπτεται με την πρόωρη γέννηση των νεογνών, με αποτέλεσμα τα νεογνά να χάνουν την πλούσια πηγή ασβεστίου και φωσφόρου που είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη του σκελετού τους, μειώνοντας έτσι την επιμετάλλωση των οστών τους (Lotfi et al., 2015). Η οστική τους πυκνότητα έχει βρεθεί 25-70% χαμηλότερη από εκείνη των τελειόμηνων νεογνών (Faerk et al., 2002). Το έλλειμα των μετάλλων που έχουν αυτά τα βρέφη στη γέννησή τους, συχνά επιδεινώνεται από τις πρακτικές δυσκολίες εξασφάλισης επαρκούς πρόσληψης μετάλλων κατά τη νεογνική περίοδο (A.S.P.E.N., 2013).

Η εναπόθεση μετάλλων μπορεί να επηρεαστεί πριν τη γέννηση από την πλακουντιακή λειτουργία, περιβαλλοντικούς παράγοντες, τον τρόπο ζωής της μητέρας και τη διατροφή (Meneghelli et al., 2016). Η αιτιολογία της μεταβολικής οστικής νόσου είναι πολυπαραγοντική με πολυάριθμους παράγοντες κινδύνου, μεταξύ των οποίων είναι ο βαθμός της προωρότητας, το χαμηλό βάρος γέννησης, η έκθεση σε φάρμακα που μπορεί να μεταβάλει τα επίπεδα των μετάλλων, η ακινητοποίηση και η παρατεταμένη παρεντερική διατροφή (Rustico et al., 2014).

Μετά τη γέννηση ενός τελειόμηνου βρέφους η οστική πυκνότητα μειώνεται κατά 30% τους πρώτους 6 μήνες ζωής. Αυτό οφείλεται κυρίως στη μεταγεννητική ανάπτυξη της κοιλότητας του μυελού των οστών του βρέφους, η οποία εμφανίζεται ταχύτερα από την αύξηση της διατομής του φλοιού των οστών. Στα τελειόμηνα βρέφη αυτές οι μεταγεννητικές αλλαγές δεν συνοδεύονται από αύξηση οστικής ευθραυστότητας αλλά εμφανίζονται επειδή το οστό εκτίθεται

σε διαφορετικές συνθήκες πριν και μετά τη γέννηση. Για παράδειγμα εμβρυικές κινήσεις όπως το χτύπημα στα τοιχώματα της μήτρας, διεγείρουν την ανάπτυξη του φλοιώδους ιστού. Ως εκ τούτου στα πρόωρα νεογνά μειώνεται η φλοιώδης ανάπτυξη και η οστική αντοχή (Bozzetti & Tagliabue, 2009). Όλοι αυτοί οι παράγοντες συνοδευόμενοι με μειωμένη ικανότητα διαπλακουντιακής μεταφοράς μετάλλων θέτουν τα πρόωρα βρέφη σε υψηλό κίνδυνο νεογνικής οστεοπενίας.

Η επίπτωση της νεογνικής οστεοπενίας είναι αντιστρόφως συσχετισμένη με τη ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης. Εμφανίζεται στο 55% των πρόωρων νεογνών με βάρος γέννησης κάτω των 1000g, 23% σε νεογνά που ζυγίζουν λιγότερο από 1500g και είναι ιδιαίτερα συχνή σε νεογνά κάτω των 28 εβδομάδων κύησης (Bozzetti & Tagliabue, 2009).

Προκειμένου η διάγνωση να τεθεί έγκαιρα, έχουν θεσπιστεί ανεξάρτητα κριτήρια για τη διερεύνηση της παρουσίας της νόσου (Ευσταθίου et al., 2011):

- I. Βάρος γέννησης < 1500g
- II. Διάρκεια κύησης < 28 εβδομάδες
- III. Ολική παρεντερική σίτιση >4 εβδομάδες
- IV. Αγωγή με κορτικοστεροειδή
- V. Αγωγή με διουρητικά

Είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε τα βιοχημικά σημάδια της οστεοπενίας σε πρώιμο στάδιο, προκειμένου να μπορέσουμε να εφαρμόσουμε πρόωρα τη διαιτητική πρόσληψη και να μειώσουμε τον κίνδυνο οστικών καταγμάτων. Δεν υπάρχει απλή, φορητή, αξιόπιστη και επικυρωμένη μέθοδος για την ανίχνευση της χαμηλής οστικής μάζας και της μεταβολικής οστικής νόσου σε πρόωρα βρέφη. Η αλκαλική φωσφατάση και ο φωσφορικός ορός είναι κακοί προγνωστικοί παράγοντες οστικής επιμετάλλωσης σε πρόωρα βρέφη. Το πρότυπο εργαλείο για τη μέτρηση της οστικής περιεκτικότητας σε μέταλλα και της οστικής πυκνότητας σε βρέφη είναι η απορρόφηση με ακτίνες X διπλής ενέργειας (DXA). Η χρήση αυτής της μεθόδου είναι περιορισμένη επειδή είναι ακριβή, περιλαμβάνει ακτινοβολία και απαιτεί τη μεταφορά εύθραυστων και συχνά άρρωστων νεογνών στη συσκευή. Πιο πρόσφατα η ποσοτική υπερηχογραφία (QUS) έχει προταθεί ως μη ιοντική, φορητή και σχετικά χαμηλού κόστους μέθοδος για την αξιολόγηση της κατάστασης των οστών. Αυτή η μέθοδος είναι συχνά χρησιμοποιούμενη σε νεογνά και μικρά βρέφη, αλλά δεν έχει καθιερωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό. Σε αντίθεση με το DXA, το οποίο μετρά το μέγεθος των οστών και το ανόργανο

περιεχόμενο, θεωρείται ότι η QUS διακρίνει καλύτερα την χαμηλή πυκνότητα μετάλλων ανά όγκο οστικού ιστού (έλλειψη επιμετάλλωσης) και μειωμένη οστική μάζα (οστεοπενία) σε πρόωρα βρέφη. Συγκεκριμένα, η ταχύτητα του ήχου (SOS) που μετράται από το QUS αντικατοπτρίζει τις ιδιότητες του οστού, όπως η πυκνότητα, το πάχος του φλοιού, η ελαστικότητα και η μικροαρχιτεκτονική, οι οποίες είναι καθοριστικές για την αντοχή των οστών (Pereira-da-Silva et al., 2011).

Κεφάλαιο 3

3 Παρεντερική Διατροφή



3.1 Εισαγωγή στην Παρεντερική Διατροφή

Η παρεντερική διατροφή (ΠΔ) είναι η μέθοδος σίτισης που παρακάμπτει το γαστρεντερικό σωλήνα και η χορήγηση των θρεπτικών συστατικών παρέχεται ενδοφλέβια. Η παρεντερική διατροφή μπορεί να χορηγηθεί βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα. Στη περίπτωση βραχυπρόθεσμης χορήγησης παρέχονται οι κατάλληλες ποσότητες θρεπτικών συστατικών ενδοφλεβίως, ώστε να υποστηρίξει τον ασθενή μέχρι να είναι σε θέση να επανασιτιστεί από το στόμα. Στην μακροπρόθεσμη χορήγηση υφίσταται παροχή σε ασθενείς οι οποίοι δεν είναι σε θέση να απορροφήσουν επαρκείς ποσότητες τροφίμων από του στόματος λόγω εντερικής ανεπάρκειας (Σκουρολιάκου, 2012).

Η παρεντερική διατροφή μπορεί να διαιρεθεί σε Ολική Παρεντερική Διατροφή (ΟΠΔ), όπου όλες οι ανάγκες σε θρεπτικά συστατικά παρέχονται ενδοφλέβια χωρίς σημαντική εντερική ή από του στόματος πρόσληψη και σε Συμπληρωματική Παρεντερική Διατροφή (ΣΠΔ), όπου ένα τμήμα των θρεπτικών συστατικών παρέχεται μέσω γαστρεντερικής οδού και το υπόλοιπο παρεντερικά σε επαρκείς ποσότητες για βέλτιστη κάλυψη των αναγκών (Σκουρολιάκου, 2012).

Η παρεντερική σίτιση αποτελεί μοναδική λύση σε μερικές περιπτώσεις, προκειμένου να διατηρηθεί ο ασθενής εν ζωή και να μην αναπτύξει υποσιτισμό. Παρόλα αυτά, η παρεντερική διατροφή έχει συσχετιστεί και με αρκετές σοβαρές επιπλοκές, οι οποίες πολλές φορές αυξάνουν τη νοσηρότητα του ασθενούς. Για το λόγο αυτό έχει προταθεί ως πρώτη λύση η διατροφή από το στόμα ή η εντερική διατροφή και μόνο όταν αυτό είναι ανέφικτο να χρησιμοποιείται η παρεντερική διατροφή (Ζαμπέλας, 2011).

3.2 Ενδείξεις – Αντενδείξεις Παρεντερικής Διατροφής

Η απόφαση να εφαρμοστεί παρεντερική διατροφή εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες όπως η ηλικία, τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και η κλινική κατάσταση του ασθενούς. Ενδείξεις για υποχρεωτική σίτιση με παρεντερική διατροφή είναι (Σκουρολιάκου, 2012) :

- ❖ Ανώριμο πρόωρο νεογνό
- ❖ Αδυναμία απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών από το γαστρεντερικό σύστημα όπως χειρουργική αφαίρεση τμήματος του εντέρου, ακτινική εντερίτιδα, διαρροϊκά σύνδρομα και ανεξέλεγκτος έμετος, σοβαρές νόσοι του λεπτού εντέρου

- ❖ Νεογνά με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας
- ❖ Βαριά περιγεννητική ασφυξία
- ❖ Επιμένουσα διάρροια νεογνών
- ❖ Πρόσληψη υψηλής δόσης ακτινοβολίας λόγω ακτινοθεραπείας
- ❖ Μεταμόσχευση μυελού των οστών
- ❖ Οξεία παγκρεατίτιδα μέτριας ή σοβαρής μορφής
- ❖ Σοβαρού βαθμού υποσιτισμός
- ❖ Σοβαρού βαθμού καταβολισμού με ή χωρίς κακή θρέψη
- ❖ Μη προσπελάσιμος γαστρεντερικός σωλήνας για διάστημα 5-7 ημέρες

Αντενδείξεις παρεντερικής διατροφής ως μέθοδο σίτισης (Ζαμπέλας, 2011):

- ❖ Ασθενείς με λειτουργικό γαστρεντερικό σωλήνα, ικανό για επαρκή απορρόφηση θρεπτικών συστατικών
- ❖ Όταν η διάρκεια της παρεντερικής διατροφής αναμένεται να διαρκέσει λιγότερο από 5 μέρες
- ❖ Σε περιπτώσεις όπου η χρήση της παρεντερικής διατροφής δεν βελτιώνει την πρόγνωση της νόσου (π.χ. καρκινοπαθείς τελικού σταδίου)
- ❖ Σε περιπτώσεις όπου οι κίνδυνοι από την εφαρμογή της παρεντερικής διατροφής υπερβαίνουν κατά πολύ τα αναμενόμενα οφέλη
- ❖ Σε ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια
- ❖ Σε ασθενείς με ήπιο προεγχειρητικό υποσιτισμό
- ❖ Σε ασθενείς που δεν επιθυμούν την παρεντερική σίτιση.

3.3 Είδη Παρεντερικής Διατροφής

Τα ενδοφλέβια διαλύματα μπορούν να χορηγηθούν με διάφορους τρόπους. Η σωστή επιλογή της φλεβικής πρόσβασης εξαρτάται κυρίως από την θρεπτική ανάγκη του ασθενούς, την διατροφική του κατάσταση και την προβλεπόμενη διάρκεια της ΠΔ. Οι μεμονωμένες καταστάσεις όπως η κατάσταση πήξης και οι αγγειακές καταστάσεις θα πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη (CSPEN, 2013).

3.3.1 Απλά Ενδοφλέβια Διαλύματα

Τα διαλύματα αυτά χορηγούνται σε επίπεδο ρουτίνας παρέχοντας στους ασθενείς νερό, δεξτρόζη και ηλεκτρολύτες διατηρώντας την ηλεκτρολυτική και οξεοβασική ισορροπία. Συνήθως καλύπτουν τις ανάγκες των ασθενών ικανοποιητικά ώστε οι περισσότεροι ασθενείς να είναι ικανοί να σιτιστούν από το στόμα εντός λίγων ημερών.

Τα απλά ενδοφλέβια διαλύματα όμως δεν αρκούν για να καλύψουν τις συνολικές θρεπτικές ανάγκες ασθενών με σοβαρές παθήσεις. Άτομα με μη λειτουργικό γαστρεντερικό σωλήνα, υποσιτισμένα ή με μεγάλες θρεπτικές ανάγκες απαιτούν πλήρη παρεντερική θρεπτική υποστήριξη. Διαλύματα με υψηλή συγκέντρωση δεξτρόζης και αμινοξέων δεν μπορούν να χορηγηθούν από τις περιφερικές φλέβες πολύ μικρής διαμέτρου, διότι ερεθίζονται με αποτέλεσμα να σπάνε. Η χρήση διαλυμάτων με μικρότερες συγκεντρώσεις για τη χορήγηση όλων των απαιτούμενων θρεπτικών συστατικών, θα απαιτούσε περισσότερα από 12 λίτρα διαλύματος την ημέρα, ένας όγκος που ο οργανισμός δεν μπορεί να χειριστεί. Για το λόγο αυτό δημιουργήθηκαν δυο μορφές παρεντερικής διατροφής, η περιφερική και η κεντρική παρεντερική διατροφή (Ζαμπέλας, 2011).

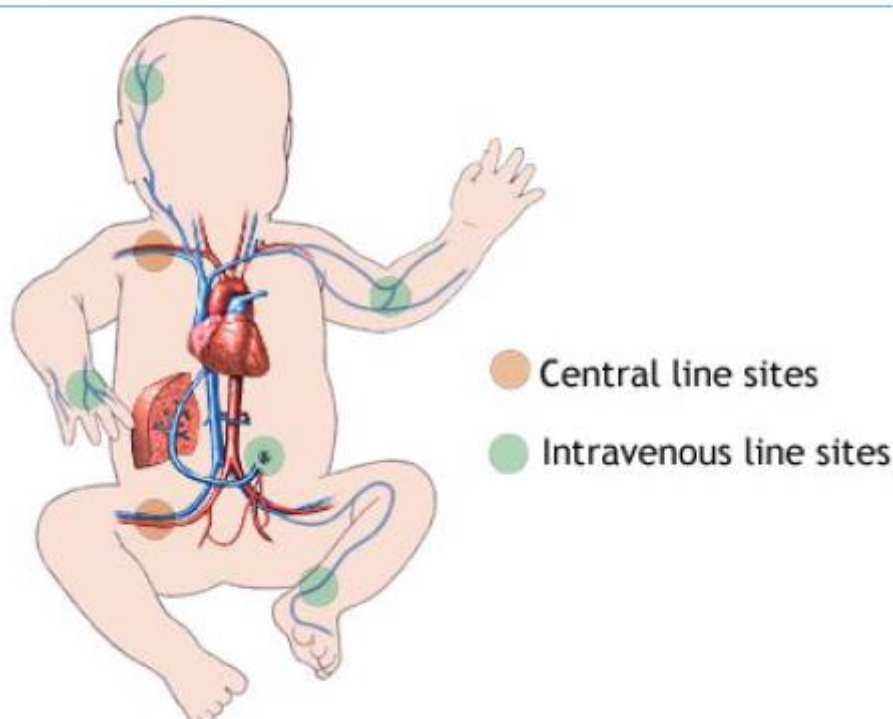
3.3.2 Περιφερική Παρεντερική Διατροφή (ΠΠΔ)

Σε μερικούς ασθενείς οι θρεπτικές ανάγκες μπορούν να καλυφθούν μέσω χορήγησης ενδοφλέβιων διαλυμάτων στις περιφερικές φλέβες, δηλαδή με τοποθέτηση του καθετήρα σε μία περιφερική φλέβα. Τα διαλύματα αυτά μπορούν να παρέχουν στον οργανισμό δεξτρόζη, αμινοξέα, λίπος, βιταμίνες, μέταλλα και ιχνοστοιχεία, χωρίς να ξεπερνούν σε ωσμωτικότητα τα 800-900 mOsm/lit. Ενδείκνυται συνήθως σε βραχυπρόθεσμη χορήγηση περίπου 5-12 ημερών, παροχή μερικής θρεπτικής υποστήριξης, ύπαρξη λειτουργικών επιπολής φλεβών στην καμπτική επιφάνεια των άνω άκρων, σήψη από κεντρικό καθετήρα σε ολική παρεντερική διατροφή, ανεπαρκής εντερική σίτιση και σε δυσκολία τοποθέτησης του καθετήρα σε κεντρική φλέβα. Αντενδείκνυται σε προβλεπόμενη διάρκεια ΠΔ μεγαλύτερη των 15 ημερών, αιμοδυναμική αστάθεια, νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια, σε αυξημένες ανάγκες για 24ωρη χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών και σε μη-λειτουργικές επιπολής φλέβες στην καμπτική επιφάνεια των άνω άκρων (Σκουρολιάκου, 2012).

3.3.3 Κεντρική Παρεντερική Διατροφή (ΚΠΔ) ή Ολική Παρεντερική Διατροφή από κεντρική φλέβα (ΟΠΔ)

Στην κεντρική παρεντερική διατροφή, η κορυφή του καθετήρα τοποθετείται είτε σε μια μεγάλης διαμέτρου κεντρική φλέβα (υποκλείδιος, έσω σφαγίτιδα) είτε μέσω μιας περιφερικής που καταλήγει σε κεντρική. Κεντρικές είναι αυτές που οδηγούν άμεσα στη άνω και κάτω κοίλη φλέβα και κατά συνέπεια στο δεξιό κόλπο. Η μεγάλη ροή του αίματος στις κεντρικές φλέβες προωθεί γρήγορα τα θρεπτικά συστατικά, έτσι ώστε να βρίσκονται σε συγκεντρώσεις που δεν μπορούν να ερεθίσουν τα αγγεία. Αποτελεί την πιο κοινά χρησιμοποιούμενη μέθοδο, εφόσον είναι ικανή να καλύψει όλες τις ανάγκες των ασθενών σε υγρά, ενέργεια και αμινοξέα και για το λόγο αυτό έχει επικρατήσει να λέγεται ολική παρεντερική διατροφή. Η ΟΠΔ θεωρείται μέθοδος επιλογής για την έγχυση των υπέρτονων διαλυμάτων ΠΔ διαμέσου καθετήρα υποκλείδιου φλέβας, που το άκρο του βρίσκεται στην άνω κοίλη φλέβα. Ενδείκνυται σε περιπτώσεις όπου η διατροφική υποστήριξη μέσω παρεντερικής διατροφής είναι διάρκειας μεγαλύτερης από 10 ημέρες (σε νεογνά >1 εβδομάδα), όταν οι ανάγκες σε θρεπτικά συστατικά είναι μεγάλες ή σε περιπτώσεις σοβαρού υποσιτισμού. Αντενδείκνυται όταν υπάρχει ανάγκη για παρεντερική διατροφή περισσότερο από 10 ημέρες και σε δυσκολία τοποθέτησης καθετήρα σε κεντρική φλέβα (Σκουρολιάκου, 2012).

Εικόνα 3.1: Πιθανά σημεία χορήγησης παρεντερικής διατροφής.
(Adam.com)



3.4 Επιπλοκές Ολικής Παρεντερικής Διατροφής (Σκουρολιάκου, 2012)

Οι επιπλοκές διακρίνονται σε 3 κατηγορίες:

Επιπλοκές που οφείλονται στον καθετήρα

Ο λόγος που καθιστά τις επιπλοκές ιδιαίτερα σοβαρές, είναι το γεγονός ότι η κορυφή του καθετήρα τοποθετείται αρκετά κοντά στην καρδιά και τους πνεύμονες. Οι επιπλοκές αυτές μπορούν να αποφευχθούν αν ακολουθηθούν πιστά τα πρωτόκολλα εισαγωγής, τοποθέτησης, συντήρησης και ασηπτικής διατήρησης των καθετήρων. Τέτοιου είδους επιπλοκές είναι:

- ❖ Σήψη
- ❖ Απόφραξη του καθετήρα
- ❖ Μόλυνση του καθετήρα
- ❖ Έκτοποι καθετήρες

Μεταβολικές Επιπλοκές

Σε περιπτώσεις περίσσειας ή ανεπάρκειας των συστατικών των χορηγούμενων διαλυμάτων ή διαταραχών στο μεταβολισμό της γλυκόζης μπορούν να προκληθούν μεταβολικές επιπλοκές. Λόγω του ότι η ΟΠΔ παρακάμπτει τη ρύθμιση του μεταβολισμού των θρεπτικών συστατικών, βάσει ορμονών, είναι δύσκολο να επιτευχθεί αλλά και να διατηρηθεί η μεταβολική ομοιόσταση σε ασθενείς που λαμβάνουν ΟΠΔ. Μεταβολικές επιπλοκές που μπορούν να εμφανιστούν είναι:

- ❖ Υπεργλυκαιμία / Υπογλυκαιμία
- ❖ Υπερκαλιαιμία / Υποκαλιαιμία
- ❖ Υποφωσφαταιμία
- ❖ Υπομαγνησιαιμία
- ❖ Μεταβολική νόσος των οστών
- ❖ Σύνδρομο επανασίτισης
- ❖ Προνεφρική αζωθαιμία
- ❖ Υπερκαπνία

Γαστρεντερικές Επιπλοκές

Οι συνηθέστερες γαστρεντερικές διαταραχές λόγω ΟΠΔ είναι:

- ❖ Ηπατική δυσλειτουργία

- ❖ Ατροφία του γαστρεντερικού σωλήνα
- ❖ Γαστρίτιδα και έλκος στομάχου λόγω Stress

Από τις επιπλοκές που εμφανίζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον στα νεογνά είναι η συγκολλητική αιματική ροή του κεντρικού φλεβικού καθετήρα όπου τα βρέφη με μακροχρόνια παρεντερική διατροφή εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο από εκείνα με βραχυπρόθεσμη παρεντερική διατροφή. Επίσης μεταβολικές διαταραχές όπως υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία και μεταβολική ασθένεια των οστών. Ότι αφορά την οστεοπενία πρέπει να δοθεί μεγάλη προσοχή στα πρόωρα νεογνά και σε ασθενείς με μακροχρόνια παρεντερική διατροφή. Επίσης ηπατικές επιπλοκές όπως η χολόσταση και η ηπατική βλάβη. Η εμφάνισή τους σχετίζεται με την διάρκεια της παρεντερικής διατροφής, το επεισόδιο νεκρωτικής εντεροκολίτιδας και σηψαιμίας και πάρα πολύ υψηλή δόση ενδοφλέβιας πρωτεΐνης. Συντομότερη έναρξη της εντερικής διατροφής θα μπορούσε να μειώσει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα της χολόστασης (CSPEN, 2013).

3.5 Παρεντερική Διατροφή σε Πρόωρα Νεογνά

Η παρεντερική διατροφή χρησιμοποιείται για τη θεραπεία νεογνών που η σίτισή τους μέσω στοματικής ή εντερικής οδού είναι αδύνατη, ανεπαρκής ή επικίνδυνη λόγω δυσπλασίας, νόσου ή προωρότητας (Koletzko et al., 2005). Οι αποφάσεις για τον τρόπο σίτισης του βρέφους εξαρτώνται από τη διάρκεια της κύησης και την κλινική κατάσταση του πρόωρου βρέφους (Ζαμπέλας, 2003).

Το έμβρυο είναι σε θέση να καταπίνει από τη 16^η εβδομάδα και η κινητικότητα του εντέρου εμφανίζεται στις 28 εβδομάδες της κύησης. Όμως, η ικανοποιητική ικανότητα θηλασμού, η κινητικότητα του εντέρου και η προστασία των αεροφόρων οδών δεν αναπτύσσονται πριν την 34^η εβδομάδα. Πριν από αυτό το χρονικό σημείο, παρατηρείται παρεμπόδιση της κένωσης του στομάχου και δεδομένης της μικρής χωρητικότητας του στομάχου, υπάρχει κίνδυνος να γίνει παλινδρόμηση των υγρών του στομάχου στις αεροφόρους οδούς. Επίσης η πίεση του στομάχου μπορεί να επηρεάσει και τους πνεύμονες. Λόγω αυτών των καταστάσεων, αλλά και των σοβαρών προβλημάτων υγείας που μπορεί να αντιμετωπίζουν τα βρέφη χαμηλού βάρους κατά τη γέννηση, και κυρίως τα εξαιρετικά χαμηλού βάρους κατά τη γέννηση νεογνά, συχνά είναι αδύνατον να τραφούν εντερικά και θα πρέπει να τους χορηγηθεί παρεντερική διατροφή (Ζαμπέλας, 2003).

Η παρεντερική διατροφή στα πρόωρα νεογνά θα πρέπει να ξεκινήσει όσο το δυνατόν συντομότερα μετά τη γέννηση, κατά προτίμηση εντός του πρώτου 24ώρου, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η απώλεια βάρους, να διορθωθεί η ενδομήτρια ανάπτυξη και η κακή εναπόθεση θρεπτικών συστατικών του εμβρύου και να αποφευχθεί ο περιορισμός της εξωμήτριας ανάπτυξης (Riskin et al., 2015).

Ο στόχος πρέπει να είναι η σίτιση του βρέφους με την πλέον δυνατή φυσιολογική μέθοδο, η οποία θα παρέχει στο βρέφος τα απαιτούμενα θρεπτικά συστατικά για την αύξησή του, χωρίς να δημιουργεί κλινικές επιπλοκές (Ζαμπέλας, 2003) καθώς η επίτευξη ενός ρυθμού μεταγεννητικής ανάπτυξης παρόμοιο με εκείνον ενός φυσιολογικού εμβρύου στη ίδια εμβρυϊκή ηλικία (Velaphi, 2011).

Στα πρόωρα νεογνά που η αντοχή τους στην ασιτία δεν ξεπερνά την μία ημέρα, η έναρξη παρεντερικής διατροφής αποτελεί επείγουσα ανάγκη.

3.6 Σύσταση των Διαλυμάτων Ολικής Παρεντερικής Διατροφής των Νεογνών

Στοιχεία που χορηγούνται μέσω παρεντερική διατροφής είναι νερό, ηλεκτρολύτες (K, Na,Cl), υδατάνθρακες (γλυκόζη), πρωτεΐνες με μορφή αμινοξέων, λιπίδια (γαλάκτωμα λίπους σε νερό), βιταμίνες, μέταλλα και ιχνοστοιχεία (Ca, P, Mg, Se, Zn).

3.6.1 Νερό και Ηλεκτρολύτες

Νερό

Η συνολική περιεκτικότητα νερού σώματος σχετίζεται με την ηλικία κύησης και μειώνεται από περίπου 90% σε ένα πρόωρο νεογνό ηλικίας κύησης 24 εβδομάδων στο 75% σε ένα τελειόμηνο βρέφος. Η πρόσληψη όγκου υγρών ανά kg σωματικού βάρους είναι υψηλότερη στα νεογνά, συγκριτικά με τα μεγαλύτερα παιδιά. Αυτό σχετίζεται με την αυξημένη παραγωγή ούρων (UOP) (νεφρική ανεπάρκεια και μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης ούρων) και αυξημένη άδηλη απώλεια υγρών (μεγαλύτερη επιφάνεια σώματος και ανώριμο δέρμα).

Αμέσως μετά τη γέννηση υπάρχει μια μεταβατική περίοδος που μπορεί να εκτείνεται από <12 ώρες έως 3-5 ημέρες. Κατά τη διάρκεια αυτής της μεταβατικής περιόδου, η ισορροπία του ύδατος και των ηλεκτρολυτών μπορεί να διαταραχθεί σοβαρά ως αποτέλεσμα της διακοπής της

διαπλακουντιακής ανταλλαγής, ακούσιας απώλειας υγρών (θερμαντήρες ακτινοβολίας και εντατική φωτοθεραπεία) και αυξημένων απαιτήσεων για θερμορύθμιση, ειδικά σε βρέφη πολύ χαμηλού βάρους γέννησης. Η άμεση μεταγεννητική φάση χαρακτηρίζεται αρχικά από μια ολιγοουρία ακολουθούμενη από μια διουρητική φάση με αυξημένη αποβολή νατρίου και αυξημένη άδηλη απώλεια υγρών που μπορεί να είναι κρίσιμη σε ασταθή βρέφη εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης. Σε αυτές τις πρώτες ώρες ζωής των βρεφών η ποσότητα του εξωκυττάριου νερού μειώνεται. Αυτή η μείωση συνοδεύεται από απώλεια βάρους της τάξης του 10%. Η πρόσληψη υγρών κατά την αρχική μεταβατική περίοδο θα πρέπει να ξεκινά στα 60-100 ml/kg/ημέρα (τα βρέφη με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης που γεννιούνται σε νεότερη ηλικία κύησης απαιτούν υψηλότερες προσλήψεις υγρών λόγω των αυξημένων απωλειών τους) και να αυξηθούν σταδιακά τις επόμενες ημέρες. Η επακόλουθη προσαρμογή περιλαμβάνει την έναρξη της αυτόνομης νεφρικής ρύθμισης των υγρών και των ηλεκτρολυτών. Η παραγωγή ούρων συνήθως μειώνεται και η ωσμωτικότητα αυξάνεται πάνω από την ωσμωτικότητα του ορού. Μέχρι το τέλος αυτής της περιόδου, η οποία μπορεί να παραταθεί για 5-15 ημέρες σε βρέφη πολύ χαμηλού βάρους γέννησης, το βάρος γέννησης επανέρχεται και παρατηρείται θετική ισορροπία νερού και Na. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου προσαρμογής, η συνολική πρόσληψη υγρών θα μπορούσε ήδη να φθάσει τα 150 ml/kg/ημέρα (εύρος 140-160 ml/kg/ημέρα), αν και ορισμένα βρέφη εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης ίσως χρειαστούν λίγο περισσότερο (Riskin et al., 2015; Koletzko et al., 2005).

Μικρότερη πρόσληψη υγρών από την αναγκαία μπορεί να προκαλέσει αφυδάτωση, διαταραχή των ηλεκτρολυτών και υπόταση, ενώ μεγαλύτερη πρόσληψη μπορεί να οδηγήσει σε οίδημα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και πιθανόν άνοιγμα του αρτηριακού πόρου. Το ισοζύγιο υγρών του βρέφους είναι πολύ σημαντικό και ταυτόχρονα πολύ ευμετάβλητο. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η συνεχής παρακολούθηση του ισοζυγίου των υγρών (Ζαμπέλας, 2003). Η παρακολούθηση γίνεται με (Σκουρολιάκου, 2012):

- ❖ Συχνό έλεγχο βάρους με ζύγισμα
- ❖ Κλινική εξέταση για αναγνώριση σημείων αφυδάτωσης ή υπερενυδάτωσης
- ❖ Καθημερινός έλεγχος του όγκου ούρων
- ❖ Καθημερινή μέτρηση της ωσμωτικότητας ούρων και πλάσματος
- ❖ Καθημερινή μέτρηση του ειδικού βάρους των ούρων

Ηλεκτρολύτες

Το νάτριο, το χλώριο και το κάλιο αποτελούν τους βασικότερους ηλεκτρολύτες στο σώμα και συμμετέχουν στις περισσότερες μετακινήσεις διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών για τη διατήρηση της οσμωτικής πίεσης και τη διατήρηση της υδατικής ισορροπίας (Ματάλα & Γιαννακούλια, 2007).

Συμπληρώματα νατρίου και καλίου συνήθως δεν απαιτούνται κατά τη διάρκεια της πρώιμης παρεντερικής διατροφής σε πρόωρα βρέφη, επειδή το υψηλό αρχικό εξωκυττάριο υγρό τους πρέπει να μειωθεί με διούρηση νατρίου που εμφανίζεται κατά τις πρώτες 1-2 ημέρες. Τα περισσότερα όμως πρόωρα βρέφη (28 εβδομάδες ή λιγότερο) λαμβάνουν νάτριο και από άλλες πηγές (μεταγγίσεις, αλατούχες εγχύσεις για αρτηριακή γραμμή, έκπλυση, φάρμακα). Έτσι υπάρχει ο κίνδυνος τα βρέφη εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης να χάσουν σημαντικά περισσότερο νερό από νάτριο με επακόλουθη υπερωσμωτική υπερνατριαιμία ή να αναπτύξουν μη ολιγουρική υπερκαλιαιμία από ανώριμη απομακρυσμένη σωληνωτή λειτουργία. Για το λόγο αυτό η προσεκτική παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών στον ορό κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών ζωής είναι υποχρεωτική, παρόλο που δεν χορηγούνται παρεντερικά Na και K τις πρώτες 1-3 ημέρες. Η συμπλήρωση του Na και του K αρχίζει σταδιακά με βάση τη μείωση των επιπέδων στον ορό. Αυτό συνήθως συμπίπτει με την παύση της αρχικής απώλειας βάρους, αν και μπορεί να απαιτηθεί νωρίτερα (Riskin et al., 2015). Αν δεν εμφανιστεί υπερνατριαιμία στα πρόωρα βρέφη, χορηγούνται μόνο οι ημερήσιες ανάγκες, ενώ στα νεογνά που δεν ουρούν δεν χορηγείται κάλιο (Σκουρολιάκου, 2012). Οι απαιτήσεις ηλεκτρολυτών για πρόωρα βρέφη σε ΠΔ είναι 2-3 έως 5 mEq/kg/ημέρα νάτριο, 1-3 mEq/kg/ημέρα κάλιο και 2-3 mEq/kg/ημέρα χλωριούχο.

Πίνακας 3.1: Παρεντερική πρόσληψη υγρών κατά την 1^η εβδομάδα (Koletzko et al., 2005).

Συνιστώμενη πρόσληψη υγρών (ml/kg σωματικού βάρους ανά ημέρα)						
Μέρες μετά τη γέννηση	1 ^η μέρα	2 ^η μέρα	3 ^η μέρα	4 ^η μέρα	5 ^η μέρα	6 ^η μέρα
Τελειόμνηνα νεογνά	60-120	80-120	100-130	120-150	140-160	140-180
Πρόωρα νεογνά >1500g	60-80	80-120	100-120	120-150	140-160	140-180
Πρόωρα νεογνά <1500g	80-90	100-110	120-130	130-150	140-160	160-180

Πίνακας 3.2: Συνιστώμενη πρόσληψη Na^+ , K^+ , Cl^- (mmol/kg σωματικού βάρους/ημέρα) (Velaphi, 2011)

Na^+	
Αρχική φάση διούρησης	0-3
Φάση ανάπτυξης	3-5
K^+	
Αρχική φάση διούρησης	0-2
Φάση ανάπτυξης	2-3
Cl^-	0-5

3.6.2 Ενέργεια

Ο ενεργειακός εφοδιασμός θα πρέπει να στοχεύει στην κάλυψη των διατροφικών αναγκών του ασθενούς (βασικός ρυθμός μεταβολισμού, σωματική δραστηριότητα, ανάπτυξη και διόρθωση προϋπάρχοντος υποσιτισμού) συμπεριλαμβανομένης της υποστήριξης των αναβολικών λειτουργιών. Η ενέργεια αποθηκεύεται ως τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) η οποία παρέχει κυτταρική ενέργεια όταν υδρολύεται σε διφωσφορική αδενοσίνη. Τα πρόωρα βρέφη έχουν χαμηλά ενεργειακά αποθέματα, γεγονός που οφείλεται στο ότι γεννιούνται πριν τη συγκέντρωση των αποθεμάτων λίπους και γλυκογόνου (Velaphi, 2011).

Η υπερβολική πρόσληψη ενέργειας μπορεί να οδηγήσει σε υπεργλυκαιμία, αυξημένη απόθεση λίπους, λιπώδες ήπαρ και άλλες επιπλοκές. Από την άλλη πλευρά, η μειωμένη πρόσληψη μπορεί να οδηγήσει σε υποσιτισμό, σε εξασθενημένες ανοσολογικές αντιδράσεις και σε μειωμένη ανάπτυξη (Koletzko et al., 2005).

Τα βρέφη χαμηλού βάρους κατά τη γέννηση, τελειόμηνα ή πρόωρα, έχουν κατά 30-35% υψηλότερες ενεργειακές ανάγκες από τα τελειόμηνα βρέφη που έχουν κανονικό βάρος για την ηλικία κύησης (Σκουρολιάκου, 2012), διότι έχουν υψηλότερο μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας, μειωμένη εντερική απορρόφηση, λιγότερο αποτελεσματική ρύθμιση της θερμοκρασίας και αυξημένο ρυθμό ανάπτυξης (Ζαμπέλας, 2003). Γενικότερα τα νεογνά που σιτίζονται εντερικά

απαιτούν περισσότερες θερμίδες από εκείνα που τρέφονται παρεντερικά διότι υπάρχει απώλεια ενέργειας στα κόπρανα και λιγότερη θερμογένεση (Koletzko et al., 2005).

Η παροχή της ενέργειας χωρίζεται σε πρωτεϊνικές και μη πρωτεϊνικές θερμίδες. Στα πρόωρα νεογνά οι πρωτεΐνες χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξή τους και τον σχηματισμό ιστών και όχι για παροχή ενέργειας. Για το λόγο αυτό οι ενεργειακές απαιτήσεις αναφέρονται στις μη πρωτεϊνικές θερμίδες που παρέχονται από τα λιπαρά οξέα και τη γλυκόζη. Η πρόσληψη ενέργειας επηρεάζει την ισορροπία του αζώτου, οπότε για την επίτευξη θετικού ισοζυγίου αζώτου για κάθε γραμμάριο πρωτεΐνης απαιτούνται 25 γραμμάρια μη πρωτεϊνικών θερμίδων. Οι ελάχιστες ενεργειακές απαιτήσεις ικανοποιούνται με 50-60 kcal/kg/ημέρα αλλά η ποσότητα των 100-110 kcal/kg/ημέρα είναι εκείνη που επαρκεί για να εξασφαλιστεί θετικό ισοζύγιο αζώτου. Η ποσότητα ενέργειας που υπερβαίνει τα 160 kcal/kg/ημέρα δεν συστήνεται γιατί υπάρχει κίνδυνος για μεταβολικό stress. Σε περιπτώσεις νεογνών με πυρετό, καρδιακή ανεπάρκεια, λοίμωξη, βρογχοπνευμονική δυσπλασία και μετά από χειρουργικές επεμβάσεις η χορηγούμενη ενέργεια αυξάνεται κατά 10-15% (Σκουρολιάκου, 2012; Koletzko et al., 2005).

Πίνακας 3.3: Ρυθμός χορήγησης ενέργειας (Σκουρολιάκου, 2012)

3 ^η ημέρα	50-55 kcal/kg
5 ^η ημέρα	65-75 kcal/kg
7 ^η ημέρα	85-90 kcal/kg
Μετά την 7 ^η ημέρα	100-110 kcal/kg

3.6.3 Πρωτεΐνες

Οι πρωτεΐνες είναι απαραίτητες για την ωρίμανση και ανάπτυξη. Η ανάπτυξη της άλιπης μάζας σώματος εξαρτάται ιδιαίτερα από την πρόσληψη πρωτεϊνών σε όργανα όπως ο εγκέφαλος. Τα πρόωρα βρέφη, όταν προσλαμβάνουν περισσότερη πρωτεΐνη και ενέργεια, έχουν αξιοσημείωτη ικανότητα για βελτιωμένη ανάπτυξη, συμπεριλαμβανομένων των τμημάτων του εγκεφάλου που σχετίζονται ιδιαίτερα με τη γνωστική λειτουργία.

Τα αμινοξέα θα πρέπει να παρέχονται σύντομα μετά τη γέννηση προκειμένου να αποφευχθεί ο καταβολισμός των πρωτεϊνών και να προωθηθεί η ανάπτυξη και αναδιαμόρφωση των κυττάρων, των ιστών και των οργάνων με ρυθμούς που μιμούνται την ανάπτυξη και τη σύνθεση του σώματος ενός υγιούς εμβρύου που αναπτύσσεται μέσα στον πλακούντα. Προκειμένου να διατηρηθεί ανάπτυξη παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται σε υγιές έμβρυο, πρέπει να

παρέχονται υψηλοί ρυθμοί έγχυσης αμινοξέων. Η πρωτεΐνη πρέπει να χορηγείται με ενέργεια, αφού σε απουσία μη πρωτεϊνικής ενέργειας, η πρωτεΐνη οξειδώνεται και δεν είναι διαθέσιμη για τη σύνθεση πρωτεϊνών. Η αύξηση της πρόσληψης μη πρωτεϊνικής ενέργειας βελτιώνει την κατακράτηση αζώτου ενισχύοντας τη χρήση αμινοξέων για σύνθεση πρωτεϊνών (Velaphi, 2011).

Πηγή πρωτεϊνών στα παρεντερικά διαλύματα είναι τα κρυσταλλικά αμινοξέα. Όταν χρησιμοποιούνται διαλύματα αμινοξέων σε παιδιά πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ορισμένες ιδιαιτερότητες συγκριτικά με τους ενήλικες. Η σύνθεση των διαλυμάτων πρέπει να προσαρμοστεί στις απαιτήσεις της μεταβολικής ανωριμότητας και τις απαιτήσεις της σωματικής ανάπτυξης. Η ανάγκη σε απαραίτητα αμινοξέα είναι υψηλότερη σε πρόωρα βρέφη από ότι σε μεγαλύτερα παιδιά ή ενήλικες. Διάφορες μεταβολικές οδοί για το μεταβολισμό των απαραίτητων αμινοξέων είναι ανώριμες στα νεογνά (φαινυλαλανίνη, υδροξυλάση, τυροσίνη, κυσταθειονάση). Κατά συνέπεια τα αμινοξέα που θεωρούνται ως μη απαραίτητα στους ενήλικες όπως η κυστεΐνη, η τυροσίνη, η ιστιδίνη, η ταυρίνη, η γλουταμίνη και η αργινίνη, γίνονται "υπό όρους" απαραίτητα αμινοξέα στα πρόωρα νεογνά. Άλλα αμινοξέα, όπως η μεθειονίνη, φτάνουν γρήγορα σε υψηλά επίπεδα επειδή τα βασικά ένζυμα είναι ανώριμα. Οι ανισορροπίες των αμινοξέων αναπτύσσονται ταχύτερα στα νεογνικά από ότι στους ενήλικες ή τα μεγαλύτερα παιδιά λόγω της ανωριμότητας του νεογνικού μεταβολισμού. Τέτοιες ανισορροπίες θα μπορούσαν να έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην ανάπτυξη οργάνων (Fusch et al., 2009).

Το φυσιολογικό έμβρυο κατά την μέση κυοφορία εκτιμάται ότι απαιτεί 4g/kg/ημέρα πρωτεΐνης. Μελέτες έχουν αναφέρει ότι η αποτυχία παροχής πρωτεϊνικής διατροφής τουλάχιστον 1 g/kg/ημέρα θα έχει ως αποτέλεσμα τον καταβολισμό των πρωτεϊνών, που παρουσιάζεται ως αρνητικό ισοζύγιο αζώτου. Μία ποσότητα 25-40 kcal μη πρωτεϊνικής ενέργειας ανά γραμμάριο προσλαμβανόμενης πρωτεΐνης θα βελτιστοποιήσει την εναπόθεση πρωτεΐνης. Επομένως η ελάχιστη ποσότητα 1g/kg/ημέρα πρωτεΐνης μαζί με 30 kcal/kg/ημέρα μη πρωτεϊνικής ενέργειας, θα αποτρέψει την αρνητική ισορροπία του αζώτου (Velaphi, 2011). Η συνιστώμενη μεταγεννητική χορήγηση ενδοφλεβίων αμινοξέων για την παροχή πρωτεΐνης είναι:

Πίνακας 3.4: Συνιστώμενη χορήγηση αμινοξέων (Velaphi, 2011).

Ηλικία κύησης <30 εβδομάδων.	3,5-4,0 g/kg/ημέρα
Ηλικία κύησης μεταξύ 30 και 36 εβδομάδων	2,5-3,5 g/kg/ημέρα
Ηλικία κύησης >36 εβδομάδων	1,5-2,5 g/kg/ημέρα

3.6.4 Υδατάνθρακες

Σε πρώιμη κύηση ο εγκέφαλος είναι μεγαλύτερος και αντιπροσωπεύει σχεδόν ολόκληρο το χρησιμοποιούμενο ποσοστό γλυκόζης του σώματος. Τα ποσοστά χρήσης γλυκόζης στην πρώιμη κύηση είναι διπλάσια σε σχέση με αυτή των τελειόμηνων. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου κύησης αναπτύσσονται και άλλα όργανα όπως είναι οι μύες, ο λιπώδης ιστός και τα οστά στα οποία όμως δεν χρησιμοποιείται γλυκόζη στον ίδιο ρυθμό με αυτό του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα τη μείωση της χρήσης γλυκόζης σε όλο το σώμα. Συνεπώς ο ρυθμός σύνθεσης της γλυκόζης σε πρόωρα νεογνά είναι πολύ πιο υψηλός, 6-8 mg/kg/λεπτό σε σύγκριση με τα βρέφη που συνθέτουν γλυκόζη με ρυθμό 3-5 mg/kg/λεπτό. Η διατήρηση φυσιολογικών συγκεντρώσεων γλυκόζης οι οποίες να ταιριάζουν με εκείνες των φυσιολογικά αναπτυσσόμενων εμβρύων είναι σημαντική για την ανάπτυξη των νευρώνων (Velaphi, 2011).

Οι υδατάνθρακες είναι η κύρια πηγή των μη πρωτεϊνικών θερμίδων για το νεογνό που λαμβάνει παρεντερική διατροφή, με τη μορφή γλυκόζης και συγκεκριμένα της D-γλυκόζης. Η γλυκόζη διατίθεται σε διαφορετικά διαλύματα, σε συγκεντρώσεις 5-40%. Στα πρόωρα νεογνά δεν χορηγούνται διαλύματα >12,5% γλυκόζης από περιφερική φλέβα, ενώ από κεντρική μπορούν να χορηγηθούν μέχρι και 25% (Σκουρολιάκου, 2012).

Πίνακας 3.5: Ρυθμός χορήγησης γλυκόζης (Σκουρολιάκου, 2012)

Πρόωρα	Αρχή 4-6 mg/kg/min και αύξηση κατά 2 mg/kg/min ανά ημέρα
Τελειόμηνα	Αρχή μέχρι 8 mg/kg/min
Η χορήγηση δεν ξεπερνά ποτέ τα 14 mg/kg/min	

Η υπερβολική λήψη γλυκόζης οδηγεί σε λιπογένεση και επακόλουθη εναπόθεση λίπους και σε πιθανή ηπατική στεάτωση με εξασθένηση της ηπατικής λειτουργίας (Fusch et al., 2009).

Τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και στα ούρα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά (ανά 4-6 ώρες το πρώτο 24ωρο) με την έναρξη της παρεντερικής διατροφής καθώς τα πρόωρα βρέφη διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης υπεργλυκαιμίας. Συστήνεται η χορήγηση ινσουλίνης όταν η γλυκόζη αίματος ξεπερνά τα 150-190 mg/dl. Αν χορηγηθεί ινσουλίνη επιβάλλεται η τακτική

παρακολούθηση της γλυκόζης ανά 3ωρο (Σκουρολιάκου, 2012). Έχει επίσης προταθεί μία προστιθέμενη πρόσληψη αμινοξέων 2-3 g/kg βάρους σώματος ανά ημέρα από την πρώτη ημέρα για τη μείωση της υπεργλυκαιμίας, καθώς μπορεί να διεγείρει την ενδογενή έκκριση ινσουλίνης και συνεπώς να μειώσει τη συχνότητα και την έκταση της νεογνικής υπεργλυκαιμίας. Η συχνότητα εμφάνισής της αυξάνεται με τη μείωση της ηλικίας κύησης (Fusch et al., 2009).

3.6.5 Λίπος

Το λίπος αποτελεί μια καλή πηγή ενέργειας λόγω της υψηλής ενεργειακής του πυκνότητας. 1 γραμμάριο λίπους παρέχει 9 kcal, σε σύγκριση με 1 γραμμάριο υδατανθράκων και πρωτεϊνών που παρέχουν περίπου 4 kcal το καθένα. Τα λιπίδια παρέχουν επίσης απαραίτητα λιπαρά οξέα που απαιτούνται για την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Τα απαραίτητα λιπαρά οξέα μετατρέπονται σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου (PUFA). Τα βρέφη που δεν λαμβάνουν επαρκείς ποσότητες PUFA μπορεί να έχουν καθυστέρηση στην οπτική ανάπτυξη. Ως εκ τούτου, τα PUFA φαίνεται να είναι σημαντικά για τον εγκέφαλο και την οπτική ανάπτυξη (Velaphi, 2011).

Η χορήγηση λιπιδίων είναι σημαντική σε πρόωρα νεογνά που απαιτούν ΠΔ για την παροχή απαραίτητων λιπαρών οξέων και αύξηση της θερμιδικής πρόσληψης με χαμηλό όγκο (Koletzko et al., 2005). Τα λιπίδια χορηγούνται παρεντερικά με τη μορφή γαλακτώματος. Τα ενδοφλέβια λιπιδικά γαλακτώματα αποτρέπουν την ανεπάρκεια απαραίτητων λιπαρών οξέων που είναι βιοχημικώς εμφανής σε πρόωρα βρέφη εντός 72 ωρών και κλινικά μέχρι το τέλος της πρώτης εβδομάδας της ζωής. Η ανεπάρκεια απαραίτητων λιπαρών οξέων σε πρόωρα βρέφη μπορεί να αποφευχθεί παρέχοντας μια ελάχιστη ημερήσια δόση 0,25 g/kg/ημέρα λινελαϊκού οξέος, η οποία ισοδυναμεί με τουλάχιστον 0,5-1,0 g/kg/ημέρα λιπιδικών γαλακτωμάτων (Riskin et al., 2015).

Τα λιπιδικά γαλακτώματα που χρησιμοποιούνται σήμερα περιέχουν σογιέλαιο με φωσφολιπίδιο κρόκου αυγού ως γαλακτωματοποιητή και γλυκερόλη για να καταστήσει το γαλάκτωμα ισότονο. Πρόσφατα η χρήση ενός νέου γαλακτώματος λιπιδίων με βάση ελαιόλαδο και σογιέλαιο μελετήθηκε σε παιδιά, βρέφη και πρόωρα νεογνά με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Ωστόσο, προς το παρόν δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να δικαιολογούν μια σύσταση έναντι του ήδη υπάρχοντος προϊόντος. Τα γαλακτώματα των λιπιδίων είναι διαθέσιμα ως 10 και 20% διαλύματα. Τα 20% διαλύματα απαιτούν μικρότερο όγκο νερού και παρέχουν μια μικρότερη αναλογία φωσφολιπιδίων/τριγλυκεριδίων σε σχέση με τα 10% διαλύματα, πράγμα που τα κάνει κατάλληλα για τα πρόωρα βρέφη. Τα 10% διαλύματα έχουν υψηλότερες ποσότητες φωσφολιπιδίων και παρεμποδίζουν την απομάκρυνση των τριγλυκεριδίων από το πλάσμα, οδηγώντας σε αύξηση της συγκέντρωσης τριγλυκεριδίων στο πλάσμα και συσσώρευση

χοληστερόλης και φωσφολιπιδίων σε λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (Koletzko et al., 2005).

Τα λιπίδια πρέπει να παρέχουν το 40-60% της παρεχόμενης ενέργειας. Μικρότερη ποσότητα οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης του διαλύματος το οποίο αυξάνει την ωσμωτικότητα, ενώ μεγαλύτερη ποσότητα μπορεί να οδηγήσει σε κέτωση. Η χορήγηση των λιπαρών οξέων αρχίζει μεταξύ της 3^{ης} και 7^{ης} ημέρας και αφού έχουν χορηγηθεί οι πρώτες 50 kcal/kg (Σκουρολιάκου, 2012). Ο ρυθμός χορήγησης των λιπαρών οξέων είναι:

Πίνακας 3.6: Ρυθμός χορήγησης λιπαρών οξέων

- ❖ Πρόωρα: αρχή με 0,5g/kg και αύξηση κατά 0,25-0,5g/kg. Δεν υπερβαίνονται τα 3g/kg
- ❖ Τελειόμηνα: αρχή με 1g/kg και αύξηση κατά 0,5g/kg. Δεν υπερβαίνονται τα 4g/kg
- ❖ Ανώτατος ρυθμός έγχυσης: 0,15g/kg/ώρα

Η ανεκτικότητα ελέγχεται από τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ορού μετά από 4ωρη διακοπή χορήγησης λίπους. Αν τα τριγλυκερίδια ορού είναι >200 mg/dl, η χορήγηση λιπιδίων διακόπτεται (Σκουρολιάκου, 2012).

3.6.6 Ασβέστιο, Φώσφορος και Μαγνήσιο

Το ασβέστιο, ο φώσφορος και το μαγνήσιο είναι τα μέταλλα με την μεγαλύτερη αφθονία στον οργανισμό. Είναι απαραίτητα για τη δομή και τη λειτουργία των ιστών καθώς και για την συμμετοχή τους στον οστικό μεταβολισμό όπως συζητήθηκε και στο Κεφάλαιο 2.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης το έμβρυο αποκτά το ασβέστιό του από τη μητέρα μέσω ενεργούς μεταφοράς ασβεστίου και αυτό φθάνει μια κορύφωση των 120-150 mg/kg εμβρυϊκού βάρους την ημέρα κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου. Επομένως τα πρόωρα βρέφη που γεννιούνται πριν από το τελευταίο τρίμηνο παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο χαμηλής οστικής μάζας και μεταβολικής οστικής νόσου. Έχει υπολογιστεί ότι στο τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης η ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου, φωσφόρου και μαγνησίου είναι 120, 70 και 3 mg/kg/ημέρα αντίστοιχα.

Η παροχή ασβεστίου και φωσφόρου μέσω της παρεντερικής διατροφής αποτελεί πρόκληση λόγω περιορισμένης διαλυτότητας. Η διαλυτότητα του ασβεστίου και του φωσφόρου στα

διαλύματα διατροφής εξαρτάται από τη θερμοκρασία, τον τύπο και τη συγκέντρωση των αμινοξέων, τη συγκέντρωση γλυκόζης, το pH, τον τύπο και τη συγκέντρωση των αλάτων ασβεστίου και την παρουσία λιπιδίων (Bozzetti & Tagliabue, 2009). Συνιστάται η παρεντερική διατροφή να περιέχει 12,5-15 mmol/l στοιχειακού ασβεστίου και 13-15 mmol/l φωσφόρου. Σε παρεντερική διατροφή με λήψη υγρών 150 ml/kg/ημέρα, αυτό θα παρέχει 75-90 mg/kg/ημέρα ασβεστίου και 60-70 mg/kg/ημέρα φωσφόρου. Έχει προταθεί λόγος ασβεστίου προς φώσφορο 1,7: 1 έως 1,3: 1 κατά βάρος, αλλά φαίνεται ότι ο λόγος 1,7: 1 είναι η βέλτιστη αναλογία για επιμετάλλωση των οστών (Velaphi, 2011).

Πίνακας 3.7: Χορηγούμενες δόσεις Ca, P, Mg (Σκουρολιάκου, 2012).

- ❖ Ca : Πρόωρα: 20-30 mg/kg την πρώτη μέρα και προοδευτική αύξηση μέχρι 70-85 mg/kg
Τελειόμνηνα : 20-30 mg/kg την πρώτη μέρα και προοδευτική αύξηση μέχρι 50-60 mg/kg
 - ❖ P : Η χορήγηση ξεκινάει τη 2^η μέρα και με μέγιστη δόση 48-67,5 mg/kg
 - ❖ Mg: Η χορήγηση ξεκινάει τη 2^η μέρα και με μέγιστη δόση 6-10,5 mg/kg
- Η χορήγηση ξεκινάει με το 70% των παραπάνω δόσεων και αυξάνεται καθημερινά κατά 10%.
- Παρακολουθούμε καθημερινά τα επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου και μαγνησίου για εμφάνιση δυσανεξίας και για εξατομίκευση της δόσης.

3.6.7 Μέταλλα και Ιχνοστοιχεία

Το χρώμιο, ο χαλκός, το ιώδιο, το μαγγάνιο, το μολυβδαίνιο, το σελήνιο και ο ψευδάργυρος είναι απαραίτητα μικροθρεπτικά συστατικά για διάφορες δραστηριότητες ενζύμων, μεταβολισμό λιπιδίων και πρωτεϊνών, αντιοξειδωτικές δραστηριότητες και ανοσολογικές αντιδράσεις (Pantel & Bhatia, 2017; Koletzko et al., 2005). Τα βρέφη χαμηλού βάρους διατρέχουν κίνδυνο έλλειψης ιχνοστοιχείων καθώς γεννιούνται πριν αποκτήσουν επαρκή αποθέματα των ιχνοστοιχείων και λόγω των απαιτήσεων της ταχείας ανάπτυξής τους (Koletzko et al., 2005). Η ανεπαρκής πρόσληψη βασικών ιχνοστοιχείων καθυστερεί την ανάπτυξη, προκαλεί αναιμία, επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα και παρεμποδίζει τη λειτουργία οργάνων σε πρόωρα βρέφη (Man-Yau & Yu-Hsuan, 2016).

Από όλα τα ιχνοστοιχεία εκείνα που πρέπει να παρέχονται από την πρώτη ημέρα της ζωής όταν αρχίζει η παρεντερική διατροφή στα χαμηλού βάρους νεογνά, είναι ο ψευδάργυρος και το σελήνιο. Η συμπληρωματική χορήγηση των άλλων ιχνοστοιχείων πιθανόν να μην είναι απαραίτητη τις πρώτες δύο εβδομάδες, αν και συνήθως παρέχονται (Riskin et al., 2015).

Το σελήνιο (Se) δρα ως αντιοξειδωτικό, επειδή είναι ένα βασικό συστατικό της δραστηρικής υπεροξειδάσης γλουταθειόνης (GSHPx), ενός ενζύμου που μπορεί να προστατεύσει από οξειδωτική βλάβη ιστού. Ο οξειδωτικός τραυματισμός, ιδιαίτερα τις πρώτες ημέρες της ζωής, συνδέεται με μακροχρόνιες επιπλοκές του πρόωρου τοκετού (Koletzko et al., 2005). Δεδομένου ότι το σελήνιο απεκκρίνεται στα νεφρά, η πρόσληψη θα πρέπει να μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (Riskin et al., 2015).

Ο ψευδάργυρος (Zn) εμπλέκεται στον μεταβολισμό της ενέργειας, των πρωτεϊνών, των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των νουκλεϊκών οξέων και αποτελεί βασικό στοιχείο για την αύξηση των ιστών. Τα πρόωρα παιδιά χρειάζονται υψηλότερη πρόσληψη ψευδαργύρου από ό,τι τα μεγαλύτερης ηλικίας βρέφη λόγω της ταχείας ανάπτυξής τους (Koletzko et al., 2005). Η ανεπάρκεια ψευδαργύρου είναι ένα κοινό πρόβλημα στα βρέφη και στα παιδιά, το οποίο μπορεί να εκδηλωθεί ως κακή ανάπτυξη, αυξημένος κίνδυνος μόλυνσης και δερματικό εξάνθημα (Pantel & Bhatia, 2017).

Ο σίδηρος πιθανότατα δεν είναι απαραίτητος σε πρόωρα βρέφη κατά τις πρώτες εβδομάδες (Riskin et al., 2015). Ο σίδηρος παρέχεται καλύτερα εντερικά και πρέπει να ξεκινάει σε ηλικία 2-6 εβδομάδων. Εάν όμως το πρόωρο βρέφος απαιτεί παρατεταμένη παρεντερική διατροφή, θα πρέπει να προστεθεί σίδηρος στην ολική παρεντερική διατροφή (Pantel & Bhatia, 2017). Ωστόσο υπάρχει μια ανησυχία σχετικά με την πιθανή συμβολή του σε οξειδωτικό στρες, αφού η παρεντερική χορήγηση του σιδήρου παρακάμπτει τον ομοιοστατικό έλεγχο της απορρόφησής του στο γαστρεντερικό σωλήνα προκαλώντας υπερφόρτωση σιδήρου, εάν παρέχονται υπερβολικές ποσότητες. Έχει αναφερθεί συσσώρευση περίσσειας σιδήρου σε παιδιά που λαμβάνουν παρατεταμένη παρεντερική διατροφή (Koletzko et al., 2005). Η μεταγενέστερη συμπλήρωση σιδήρου, τουλάχιστον μία δόση συντήρησης, είναι απαραίτητη και συνδέεται με την αύξηση των επιπέδων αιματολογικών δεικτών της κατάστασης του σιδήρου και μείωση της επικράτησης της ανεπάρκειας σιδήρου (Riskin et al., 2015).

Πίνακας 3.8: Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη ιχνοστοιχείων (CSPEN, 2013)

Ιχνοστοιχεία	μg/kg/ημέρα
Ψευδάργυρος	400-450
Χαλκός	20
Σελήνιο	2.0-3.0
Χρώμιο	0,0
Μαγγάνιο	1.0
Μολυβδαίνιο	1.0
Ιώδιο	1.0
Σίδηρος	200

3.6.8 Βιταμίνες

Οι βιταμίνες είναι απαραίτητα θρεπτικά συστατικά που απαιτούνται σε μικρή ποσότητα, κυρίως για να υποστηρίξουν τις ενζυμικές αντιδράσεις και να διατηρήσουν τον ενδιάμεσο μεταβολισμό. Επίσης απαιτούνται για την ωρίμανση και την ανάπτυξη του νεογνού. Η εξασφάλιση επαρκούς πρόσληψης βιταμινών είναι δύσκολη. Η απαιτούμενη πρόσληψη κάθε βρέφους εξαρτάται από τα υπάρχοντα αποθέματα, τα οποία στα πρόωρα νεογνά θα εξαρτώνται από την κατάσταση της μητέρας, την κύηση καθώς και από την μοναδική μεταβολική ικανότητα και απαιτήσεις του νεογνού (Koletzko et al., 2014).

Το βρέφος απαιτεί τόσο υδατοδιαλυτές όσο και λιποδιαλυτές βιταμίνες. Οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες πρέπει να παρέχονται τακτικά αφού δεν αποθηκεύονται σε σημαντικές ποσότητες στο σώμα σε πρόωρα νεογνά. Τα βρέφη πρόωρου τοκετού έχουν χαμηλές αποθηκευμένες ποσότητες σωματικών λιποδιαλυτών βιταμινών κατά τη γέννηση λόγω της περιορισμένης μεταφοράς λιποδιαλυτού υποστρώματος στον πλακούντα. Επομένως, η παροχή υδατοδιαλυτών και λιποδιαλυτών βιταμινών στην παρεντερική διατροφή είναι πολύ σημαντική. Ωστόσο οι πραγματικές ανάγκες σε βιταμίνες σε πρόωρα βρέφη δεν είναι ακόμα καλά καθορισμένες (Velaphi, 2011).

Ενώ υπάρχουν πολλά παρεντερικά σκευάσματα βιταμινών διαθέσιμα για τα μεγαλύτερα παιδιά (>11 ετών) και για τους ενήλικες, υπάρχουν μόνο λίγα διαθέσιμα παρασκευάσματα για πρόωρα νεογνά και βρέφη. Τα διαθέσιμα προϊόντα για βρέφη περιέχουν την ίδια σχετική ποσότητα λιποδιαλυτών βιταμινών παρά τις διαφορετικές φαρμακολογικές ιδιότητες στα διαφορετικά παρασκευάσματα (συνδυασμένο νερό και λιποδιαλυτό διάλυμα βιταμινών έναντι μόνο

λιποδιαλυτού βιταμινούχου παρασκευάσματος). Έτσι στα πρόωρα νεογνά συνήθως χορηγούνται μείγματα διαφορετικών βιταμινών (Koletzko et al., 2005). Οι λιποδιαλυτές βιταμίνες συνήθως χορηγούνται μαζί με το διάλυμα λίπους και οι υδατοδιαλυτές με το διάλυμα αμινοξέων (Σκουρολιάκου, 2012).

Η παρεντερική παροχή βιταμινών στα πρόωρα βρέφη εκτίθεται εκτεταμένα στο φως, στο οξυγόνο και στις λιπόφιλες επιφάνειες των σωληνωτών υλικών λόγω των μικρών ρυθμών έγχυσης. Γι' αυτό είναι σημαντικό τα διαλύματα βιταμινών να καλύπτονται με φύλλα αλουμίνιου εφόσον τα διαλύματα και κυρίως της Α και Ε βιταμίνης διασπώνται στο φως (Koletzko et al., 2005).

Η χορηγούμενη δοσολογία βιταμινών για νεογνά φαίνεται στον Πίνακα 3.8:

Πίνακας 3.9: Δοσολογία βιταμινών για νεογνά. (CSPEN, 2013)

	Βιταμίνη	Δοσολογία/kg/ημέρα
Λιποδιαλυτές	Βιταμίνη Α (μg/kg)	150-300
	Βιταμίνη D (μg/kg)	0.8
	Βιταμίνη Κ (μg/kg)	10.0
	Βιταμίνη Ε (mg/kg)	2.8-3.5
Υδατοδιαλυτές	Βιταμίνη C (mg/kg)	15-25
	Βιταμίνη Β1 (mg/kg)	0.35-0.5
	Βιταμίνη Β2 (mg/kg)	0.15-0.2
	Νιασίνη (mg/kg)	4.0-6.8
	Βιταμίνη Β6 (mg/kg)	0.15-0.2
	Βιταμίνη Β12 (μg/kg)	0.3
	Παντοθενικό (mg/kg)	1.0-2.0
	Βιοτίνη (μg/kg)	5.0-8.0
	Φυλλικό οξύ (μg/kg)	56

Κεφάλαιο 4

4 Συμπέρασμα

Για την εκπόνηση της εργασίας έγινε βιβλιογραφική ανασκόπηση του θέματος μέσω επιστημονικών μηχανών αναζήτησης, όπως το Google Scholar, βάσει διάφορων λέξεων κλειδιών, καθώς και σε διάφορα άρθρα, βιβλία και σημειώσεις, ώστε να καταγραφούν δεδομένα και πληροφορίες σχετικά με το θέμα. Λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: πρόωρα νεογνά, οστικός μεταβολισμός, παρεντερική διατροφή, ασβέστιο και φώσφορος, κ.α.

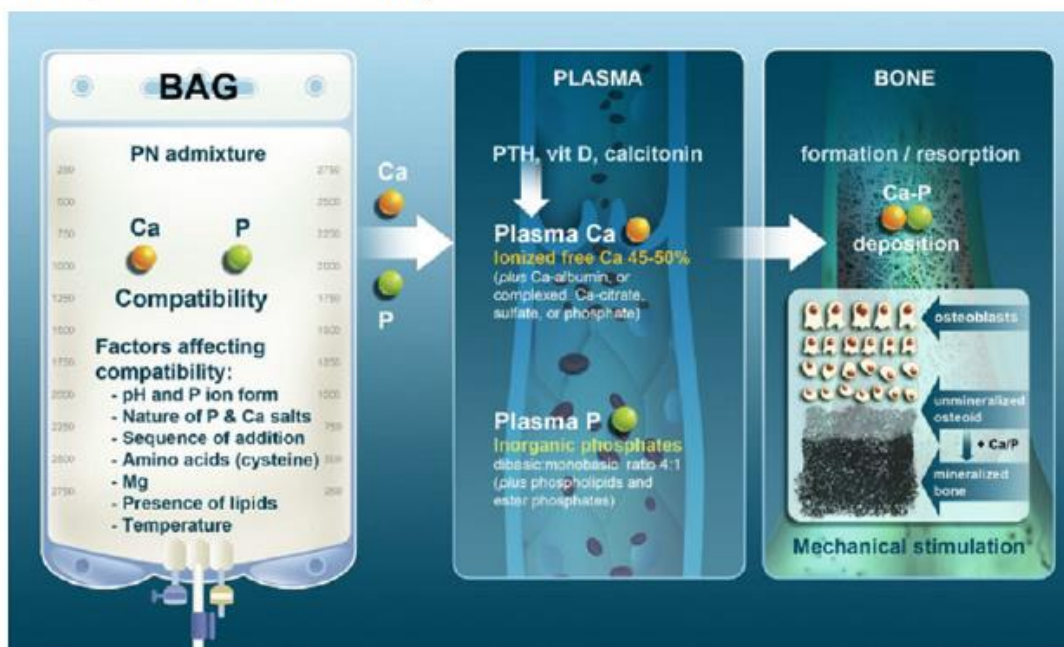
Αφού συγκεντρώθηκαν όλες οι επιθυμητές πληροφορίες, διαχωρίστηκαν και επιλέχθηκαν πληροφορίες που είχαν να κάνουν με τα πρόωρα νεογνά, τον οστικό τους μεταβολισμό και τη συμβολή της παρεντερικής διατροφής σε αυτόν. Οι πηγές αυτές εκτείνονται από το 1971 μέχρι και το 2017. Οι πληροφορίες που συγκεντρώθηκαν ήταν τόσο ελληνικής όσο και ξένης προέλευσης. Οι μελέτες ήταν κυρίως βιβλιογραφικές με μικρό αριθμό αυτών να αναφέρονται σε έρευνες ποσοτικές. Μελετώντας τις συλλεγμένες πληροφορίες προέκυψε το ακόλουθο συμπέρασμα:



Ο στόχος της διατροφής στα πρόωρα νεογνά είναι να παρέχει μεταγεννητικά τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά και ανάπτυξη παρόμοια με εκείνη στην ενδομήτρια ζωή ενός υγιούς βρέφους. Όπως έχουμε δει μέχρι τώρα η διατροφή σχετίζεται επίσης με την ανάπτυξη των οστών και την επιμετάλλωσή τους παρέχοντας πρωτεΐνες, μέταλλα και ιχνοστοιχεία, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικής νόσου των οστών.

Τα πολύ πρόωρα βρέφη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μεταβολικής οστικής νόσου επειδή παραλείπουν το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, την περίοδο μεγαλύτερης αύξησης των μετάλλων και ιχνοστοιχείων. Τα περισσότερα από αυτά τα βρέφη δεν μπορούν να ανεχθούν από του στόματος ή εντερικά τις τροφές εντός των πρώτων μεταγεννητικών ημερών ή εβδομάδων και τα θρεπτικά συστατικά, συμπεριλαμβανομένου του ασβεστίου και του φωσφόρου, θα πρέπει να χορηγηθούν με παρεντερική διατροφή. Η πρόκληση για τη διατροφή των οστών σε πρόωρα νεογνά δεν είναι μόνο να εξασφαλιστούν υψηλές συγκεντρώσεις ασβεστίου και φωσφόρου σε παρεντερικά διαλύματα, αλλά να επιτευχθεί επίσης μια βέλτιστη σκελετική επιμετάλλωση μέσω των υψηλών ποσοτήτων που παρέχονται.

Εικόνα 4.1: Ασβέστιο και φώσφορος που παρέχονται παρεντερικά σε πρόωρα νεογνά: από υψηλές δόσεις σε παρεντερικά διαλύματα για επίτευξη βέλτιστης εναπόθεσης στα οστά. (Pereira-da-Silva et al. 2014)



Δυστυχώς όμως είναι πολύ λίγες οι μελέτες που έχουν αξιολογήσει την επίδραση της πρώιμης παρεντερικής πρόσληψης μετάλλων στην αύξηση της οστικής επιμετάλλωσης και γενικότερα στην οστική υγεία των πρόωρων νεογνών. Κάποιες από τις βιβλιογραφίες δείχνουν μια θετική συσχέτιση μεταξύ παρεντερικής σίτισης και πρόληψη της οστεοπενίας και ομαλής σκελετικής ανάπτυξης των νεογνών.

Μια τυχαία ελεγχόμενη μελέτη σύγκρινε τη χορήγηση παρεντερικής διατροφής από την πρώτη μέρα της ζωής, με τη χορήγηση παρεντερικής σίτισης μετά από μερικές μέρες η οποία είχε πιο αργό ρυθμό χορήγησης. Από τη μελέτη προέκυψε ότι η διατροφική πρόσληψη στα βρέφη πολύ χαμηλού βάρους γέννησης μπορεί να βελτιωθεί χωρίς αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κλινικών ή μεταβολικών επιπλοκών. Επίσης φάνηκε καλύτερη ανάπτυξη των πρόωρων βρεφών με πρόωρη παρεντερική σίτιση, συγκριτικά με την πιο αργά χορηγούμενη παρεντερική διατροφή (Wilson et al., 1997).

Φαίνεται η επαρκής παρεντερική πρόσληψη ασβεστίου, φωσφόρου, βιταμίνης D και η παθητική φυσική δραστηριότητα να μπορεί να αποτρέψει την ανώμαλη οστική αναδιαμόρφωση των νεογνών κατά τις πρώτες μεταγεννητικές εβδομάδες και να βελτιώσει την ανάπτυξη. Επίσης φαίνεται ότι κάποια παρεντερικά σκευάσματα διατροφής που παρέχουν 1,45 έως 1,9 mmol/kg ανά ημέρα ασβέστιο και 1,23 έως 1,74 mmol/kg ανά ημέρα φώσφορο, καταλήγουν σε ρυθμούς συγκράτησης ασβεστίου και φωσφόρου 88-94% και 83 -97% αντίστοιχα. Αυτό ισοδυναμεί με το 60% και το 70% των αναμενόμενων ποσοστών αύξησης ασβεστίου και φωσφόρου στη μήτρα. Η χορήγηση ασβεστίου και φωσφόρου με παρεντερική διατροφή επηρεάζεται όχι μόνο από τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις τους στο ενδοφλέβιο διάλυμα αλλά και από την αναλογία των συγκεντρώσεών τους. Η βέλτιστη αναλογία Ca/P στο υγρό ενδοφλέβιου διαλύματος είναι 1,7: 1 (Ur Rehman et al. 2015; Bozzetti & Tagliabue, 2009).

Χρησιμοποιώντας απορροφητικότητα μεμονωμένου φωτονίου και ποσοτικό υπερηχογράφημα, αντίστοιχα, οι Prestridge et al. (1993) και Pereira-da-Silva et al. (2011) κατέδειξαν ένα όφελος από πρώιμες υψηλές παρεντερικές προσλήψεις ασβεστίου και φωσφόρου στην κατάσταση των οστών των πρόωρων βρεφών. Αυτό το όφελος παρέμεινε για εβδομάδες πέρα από το διάστημα μελέτης της παρεντερικής σίτισης, υποδηλώνοντας ένα αποτέλεσμα προγραμματισμού από την έγκαιρη διατροφική παρέμβαση. Συγκεκριμένα οι Pereira-da-Silva et al. (2011) ανέφεραν ότι η πρώιμη παρεντερική ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου 75 mg/kg και φωσφόρου 44 mg/kg μπορεί να είναι επαρκής για την πρόληψη της μείωσης της οστικής αντοχής κατά τη διάρκεια των πρώτων μεταγεννητικών εβδομάδων. Η έρευνα των Prestridge et al. (1993) κατέληξε στο ότι η αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου και φωσφόρου οδήγησε σε μεγαλύτερη κατακράτηση αυτών

των μετάλλων κατά τη διάρκεια της παρεντερικής διατροφής και σε μεγαλύτερη οστική περιεκτικότητα των μετάλλων μετά τη θεραπεία.

Μια πιο επιθετική διατροφική αγωγή με υψηλότερες και νωρίτερα παρεντερικά χορηγούμενες προσλήψεις ενέργειας και πρωτεϊνών σε πρόωρα βρέφη, φαίνεται να βελτιώνει την ανάπτυξη και την κατάσταση των οστών τόσο σε βραχυπρόθεσμο όσο και σε μακροπρόθεσμο διάστημα, τουλάχιστον για όσο βρίσκονται μέσα στο νοσοκομείο. Ωστόσο υψηλές προσλήψεις αμινοξέων και ενέργειας δεν μπορούν να εγγυηθούν την οστική ανάπτυξη, αν η χορήγησή τους δεν γίνεται σε συνδυασμό με επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και φωσφόρου, που ακόμα και σήμερα μπορεί να μην είναι βέλτιστη συγκριτικά με τις απαιτήσεις των πρόωρων νεογνών. Η οστική κατάσταση φαίνεται να έχει μια θετική συσχέτιση με τη διατροφική πρόσληψη (αμινοξέα, ενέργεια και φώσφορος) τις πρώτες τρεις εβδομάδες της ζωής (Meneghelli et al., 2016).

Η παροχή υψηλών συμβατών δόσεων ασβεστίου και φωσφόρου σε παρεντερικά διαλύματα δεν εγγυάται απαραίτητως την βέλτιστη οστική εναπόθεση μετάλλων σε πρόωρα νεογνά. Ακόμα και αν η πρόσληψη ασβεστίου και φωσφόρου που μεταφέρεται μέσω παρεντερικής οδού ισοδυναμούσε με τη μεταφορά μητέρας-εμβρύου, η απουσία μητρικών και πλακουντιακών ορμονών, σε συνδυασμό με την ανώριμη νεογνική φυσιολογία και τις διαφορές στην εμβρυική κίνηση (ενάντια του τοιχώματος της μήτρας) έναντι της βαρύτητας στην εξωμήτρια ζωή, καθιστά την αποτελεσματική μεταγεννητική αύξηση των οστών δύσκολη (Pereira-da-Silva et al, 2014).

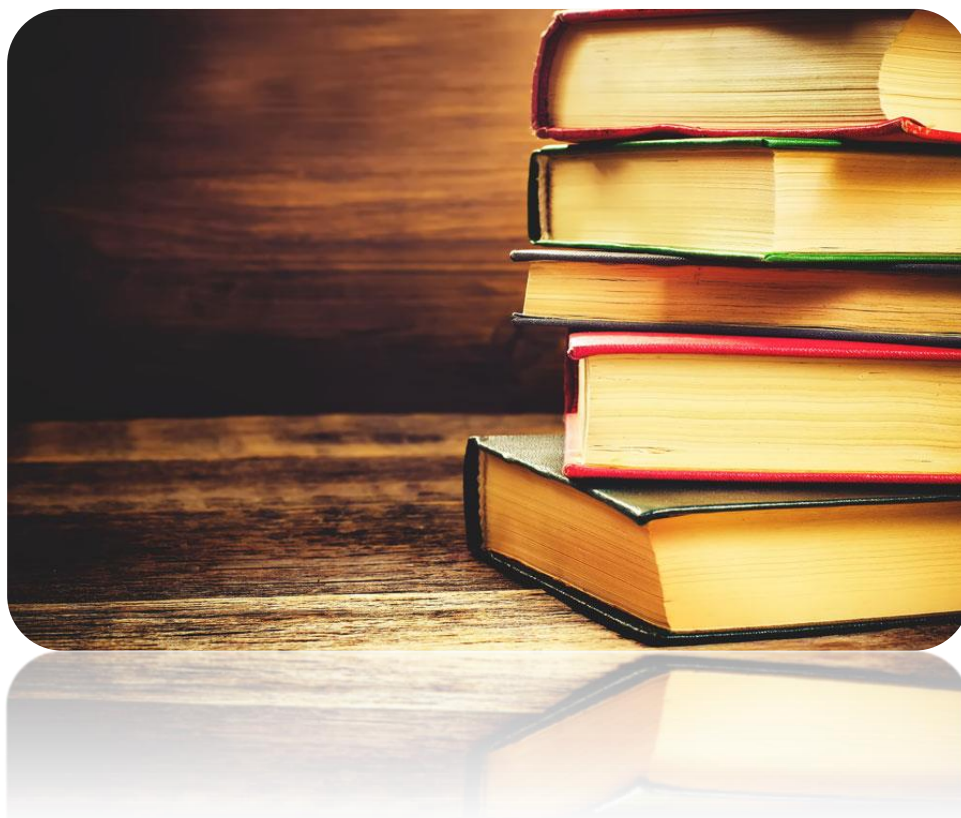
Παρά τις θετικές επιδράσεις που έχει η παρεντερική σίτιση στον οστικό μεταβολισμό, αναφέρεται ταυτόχρονα σε πολλές βιβλιογραφίες και σαν παράγοντας κινδύνου εμφάνισης μεταβολικής νόσου των οστών. Αυτό μπορεί να συμβαίνει όταν η παρεντερική διατροφή χορηγείται για παρατεταμένο χρονικό διάστημα (>4 εβδομάδες) (CSPEN, 2013; Rustico et al., 2014; Ur Rehman et al., 2015; Bozzetti & Tagliabue, 2009; Naylor Kim et al., 1999). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι πολλές φορές δεν είναι δυνατόν να χορηγηθούν επαρκής ποσότητες ασβεστίου και φωσφόρου μέσω παρεντερικής διατροφής λόγω της σχετικά κακής διαλυτότητας των αλάτων ασβεστίου και φωσφόρου όταν χρησιμοποιούνται ανόργανα φωσφορικά άλατα. Το ασβέστιο και ο φώσφορος τείνουν να σχηματίζουν αδιάλυτα ιζήματα που μπορεί να οδηγήσουν σε απόφραξη του καθετήρα ή σε πιο σοβαρές κλινικές επιπλοκές όπως η μικροαγγειακή πνευμονική εμβολή (Pereira-da-Silva et al., 2014). Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η έλλειψη των στοιχείων αυτών που τελικά μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση κινδύνου εμφάνισης οστεοπενίας (Pieltain et al., 2013; Ur Rehman et al., 2015).

Πέρα από την περιεκτικότητα σε ασβέστιο, φώσφορο και βιταμίνη D, η περιεκτικότητα σε αλουμίνιο των τυποποιημένων συνθέσεων παρεντερικής διατροφής αξίζει προσοχής όταν συζητάμε για μεταβολική νόσο των οστών του νεογνού. Το αλουμίνιο είναι μια μολυσματική ουσία των συστατικών παρεντερικής σίτισης και οι υψηλές δόσεις αλουμινίου έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν αρνητικά την ανάπτυξη και την βραχυπρόθεσμη υγεία των οστών (A.S.P.E.N., 2013). Τα υψηλά επίπεδα αλουμινίου μπορεί είναι τοξικά για τα οστά, αυξάνοντας τον κίνδυνο μεταβολών στον οστικό σχηματισμό, στην οστική επιμετάλλωση και στην έκκριση παραθυρεοειδικών ορμονών και μακροχρόνια εξασθένιση της νευρικής ανάπτυξης (Pereira-da-Silva et al., 2014).

Η παρεντερική παροχή υψηλών συμβατών ποσοτήτων ασβεστίου και φωσφόρου σε πρόωρα νεογνά, με σκοπό την αύξηση της οστικής επιμετάλλωσης και γενικότερα της οστικής τους υγείας, παρόμοια με εκείνη ενός εμβρύου ίδιας ηλικίας κύησης, αποτελεί μια συνεχή πρόκληση. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα ώστε να φανεί η επιρροή της παρεντερικής σίτισης στην νεογνική οστική κατάσταση και στην υγεία των οστών στην μετέπειτα ζωή. Παρόλο που δεν υπάρχει αρκετή σχετική βιβλιογραφία, βλέπουμε ότι η παρεντερική χορήγηση των θρεπτικών συστατικών στα πρόωρα νεογνά κρύβει τόσο πλεονεκτήματα όσο και μειονεκτήματα. Μετά από σύγκριση όμως των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων, φαίνεται τα οφέλη της παρεντερικής διατροφής να υπερτερούν έναντι των επιπλοκών της. Οπότε η επιλογή της παρεντερικής διατροφής καλό είναι να προτιμάται όπου θεωρείται απαραίτητη, ώστε τα νεογνά να ευνοούνται από τα της παρεντερικής διατροφής προερχόμενα οφέλη για την ανάπτυξη των οστών τους.

Κεφάλαιο 5

5 Βιβλιογραφία



1. Ασημακόπουλος, Ε. (2003). Η συμβολή των υπερήχων στην πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών υμένων. Α΄ Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ. Από: <http://www.iatrikionline.gr>
2. Γκριμπίζης, Γ., & Μίκος, Θ. (2003). Πολύδυμη κύηση και προωρότητα, Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ. Από: <http://www.iatrikionline.gr>
3. Δανηλίδης, Α. (2007). Τοκετός και διαβήτης - πως και γιατί. Β΄ Πανεπιστημιακή Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης. Από: <http://www.iatrikionline.gr>
4. Διαμαντή, Ε. Πρόωρα Νεογνά. Νεογνολογία, 6η Έκδοση Θεσσαλονίκη 2008, Υπηρεσία Δημοσιευμάτων ΑΠΘ, Επιμέλεια έκδοσης Σούπαση Γρίβα
5. Ευσταθίου, Ε., Σδόγκου, Τ., Παγανιάς, Χ. Μεταβολική νόσος των οστών στα πρόωρα νεογνά: Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση. Παιδιατρική, Τόμος 74, Τεύχος 3, Ιούλιος-Αυγустος-Σεπτέμβριος 2011, Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία.
6. Ζαμπέλας, Α. Η διατροφή στα στάδια της ζωής. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης, 2003.
7. Ζαμπέλας, Α. Κλινική διαιτολογία και διατροφή με στοιχεία παθολογίας. Εκδόσεις Πασχαλίδης, Β΄ Ανατύπωση, 2011.
8. Καλδρυμίδης, Φ., Τρόβας, Γ., Γώγου, Λ., Σκαραντάβος, Γ. Οστεοπόρωση. Αθήνα, 2004:47,50,90-91,101-103,120,139-141.
9. Καραγιάννη, Π. Μεταβολικά νοσήματα νεογνού. Νεογνολογία, 6η Έκδοση Θεσσαλονίκη 2008, Υπηρεσία Δημοσιευμάτων ΑΠΘ, Επιμέλεια έκδοσης Σούπαση Γρίβα
10. Κατσίλαμπρου, Ε., Κουρσουμπά, Θ., Λάππα, Ε. και Τσαρούχη, Α. (2000). Διαιτολογία. Τρίτη έκδοση. Αθήνα: Εκδόσεις Πασχαλίδης.
11. Κοντογιάννη, Μ., και Τσαγκάρη, Α. Διατροφή και σκελετική υγεία. Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης, Αθήνα 2009.
12. Κρεατσάς, Γ. Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική. Τόμος ΙΙ. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης. Αθήνα 1998.
13. Κώσταλος, Χ. Νεογνολογία. Α΄ έκδοση. Αθήνα, 1996.

14. Μανιός, Ι. Διατροφική Αξιολόγηση: Διαιτολογικό & Ιατρικό Ιστορικό, Σωματομετρικοί, Κλινικοί & Βιοχημικοί Δείκτες. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης, 2006.
15. Μανιός, Ι. Διατροφική Αγωγή: Από την θεωρία στην πράξη: θεωρίες και μοντέλα αγωγής και προαγωγής της υγείας. 1^η Έκδοση, Αθήνα. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης, 2007.
16. Ματάλα, Α., και Γιαννακούλια Μ. Εισαγωγή στη διατροφή του ανθρώπου. Εκδόσεις Παρισσιανού, 2007.
17. Σακλαμάκη – Κοντού, Μ., και Κοντογιάννη – Τσικοπούλου, Ι. LATE PRETERM Νεογνά: Νεότερα Δεδομένα, Θέματα Μαιευτικής-Γυναικολογίας, τ-3, 2008
18. Σεργιόπουλος, Ι.Κ. «Εγχειρίδιο νεογνολογίας», Εκδόσεις «Λίτσας», Αθήνα 1987.
19. Σκουρολιάκου, Μ. Εντερική και Παρεντερική Διατροφή. Αθήνα, 2012.
20. Συντώσης, Α. Διατροφή και Μεταβολισμός. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης, 2008.
21. Σφακιωτάκη, Μ., και Σηφάκης, Σ. Γενετική βάση πρόωρου τοκετού. Περιγεννητική Ιατρική και Νεογνολογία, Τόμος 7, Τεύχος 4, σελ. 117-133, 2012.
22. Abbas, A., & Lichtman, A. Cytokines in cellular and molecular immunology. 5th Ed. Philadelphia: Saunders, 2003.
23. [adam.com](http://printerfriendly.adam.com/content.aspx?productId=117&pid=1&gid=007239&c_cu_stid=758)
http://printerfriendly.adam.com/content.aspx?productId=117&pid=1&gid=007239&c_cu_stid=758
24. Al Riyami, N., Al-Ruheili, I., Al-Shezaw, F. & Al-Khabori, M. (2013). "Extreme preterm premature rupture of membranes: risk factors and fetal maternal outcomes", Oman medical journal, vol. 28, no. 2, pp. 108-111.
25. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition support of neonatal patients at risk for metabolic bone disease. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013;37:570-598.
26. Baron, R. Anatomy and ultrastructure of bone – histogenesis, growth and remodeling. 2008 Chapter 1. Από: www.endotext.org

27. Baylev, G. (2014). 'Special considerations in the premature and ex-premature infant', *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 15:3,107-110.
28. Behrman, R., & Butler, A. 'Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention'. Washington, 2007.
29. Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M., Chou, D., Moller, A.B., Narwal, R., ...Lawn, J.E. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends for selected countries since 1990: a systematic analysis and implications. *The Lancet*, June 2012. 9;379(9832):2162-72.
30. Blencowe, H., Cousens, S., Chou, D., Oestergaard, M., Say, L., Moller, A.B., Kinney, M. & Lawn, J.E. (2013). Born too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births.
31. Bonjour, JP. Dietary Protein: An Essential Nutrient For Bone Health.*J Am Coll Nutr* 2005; 24:(Suppl 6): 526S-36S.
32. Bozzetti, V., & Tagliabue, P. Metabolic Bone Disease in preterm newborns: an update on nutritional issues, 2009.
33. Branum, A., Schoendorf, K. (2005). The influence of maternal age on very preterm birth of twins: differential effects by parity.
34. Canalis, E., Bilezikian, J.P., Angeli, A., Giustina, A. Perspectives on glucocorticoids-induced osteoporosis. *Bone* 2004;34:593-598.
35. Canalis, E. Effect of insulin like growth factor 1 and DNA and protein synthesis in cultured rat calvaria. *J Clin Invest* 1980;66:709-719.
36. Cloherty, J.P., and Stark, A.R. «Manual Νεογνολογίας», Εκδόσεις «Λίτσας», Αθήνα 1993.
37. Clowse, M.E., Wallace, D.J., Weisman, M., James, A., Criscione-Schreiber, L.G. & Pisetsky, D.S. (2013). "Predictors of preterm birth in patients with mild systemic lupus erythematosus", *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 72, no. 9, pp. 1536-1539.
38. Cobo, T., Kacerovsky, M., Holst, R.M., Hougaard, D.M., Skogstrand, K., Wennerholm, U.B., Hagberg, H. & Jacobsson, B. (2012). "Intra-amniotic inflammation predicts

microbial invasion of the amniotic cavity but not spontaneous preterm delivery in preterm prelabor membrane rupture", *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, vol. 91, no. 8, pp. 930-935.

39. Compston, J.E. Sex steroids and bone. *Physiol Rev* 2001;81:419-447.
40. CSPEN guidelines for nutrition support in neonates. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013;22(4):655-663
41. Davidson, L.M. and Berkelhamer, S.K., "Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes", *J. Clin. Med.* 2017, 6, 4; doi:10.3390/jcm6010004
42. Deftos, L.J. Κλινικά Στοιχεία Φυσιολογίας και Διαταραχές του Μεταβολισμού του ασβεστίου και των οστών. Εκδόσεις Πασχαλίδης, 2001.
43. de Jongh, B.E., Paul, D.A., Hoffman, M. & Locke, R. (2014). "Effects of pre-pregnancy obesity, race/ethnicity and prematurity", *Maternal and child health journal*, vol. 18, no. 3, pp. 511-517.
44. Dijplessis, H. et al., 1997. Adolescent Pregnancy: Understanding the Impact of Age and Race on Outcomes. New York, 20:187-197.
45. Dorland's. Medical Dictionary. Εκδόσεις Πασχαλίδης, 1997.
46. Faerk, J., Peitersen, B., Petersen, S., Michaelsen, K.F. Bone mineralisation in premature infants cannot be predicted from serum alkaline phosphatase or serum phosphate, 2002.
47. Fusch, C., Bauer, K., Böhles, H.J., Jochum, F., Koletzko, B., Krawinkel, M., Krohn, K., Mühlebach, S. Neonatology/Pediatrics – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13, *GMS German Medical Science* 2009, Vol.7, ISSN 1612-3174.
48. Galland, B., and Elder, D. (2014). 'Sudden Unexpected Death in Infancy: Biological Mechanisms', *Paediatric Respiratory Reviews* 15, New Zealand ,287–292.
49. Goldenberg, R.L., Culhane, J.F., Iams, J.D., Romero, R. (2008). "Epidemiology and causes of preterm birth". *The Lancet* 371 (9606): 75–84. doi:10.1016/S0140-6736(08)60074-4. PMID 18177778.
50. Goldenberg, R.L., Epstein, F., Hauth, J., Andrews, W. Intrauterine Infection and Preterm

Delivery. New England Journal of Medicine, 2000;342(20):1500-1507.
doi:10.1056/nejm200005183422007.

51. Haghighi, L., Najmi, Z., Barzegar, S.H., & Barzegar, N., 2013. "Twin's sex and risk of pre-term birth", Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology, vol. 33, no. 8, pp. 823-826.
52. Heaney, R.P., Abrams, S., Wson-Hughes, B., et al. Peak bone mass. Osteoporos Int 2000; 11:985-1009.
53. Hediger, M.L., Scholl, T.O., Schall, J.I., Krueger, P.M. Young maternal age and preterm labor. Annals of Epidemiology. 1997 b;7:400–406.
54. Hendler, I., Goldenberg, R.L., Mercer, B.M. et al., 2005. "The preterm prediction study: association between maternal body mass index (BMI) and spontaneous preterm birth". American Journal of Obstetrics & Gynecology 192 (3): 882–886. doi:10.1016/j.ajog.2004.09.021.
55. Horowitz, C.M., Lorenzo, A.J. Local regulators of bone. In: Principles of Bone Biology, 1st ed. San Diego: Academic Press;1996. p.687-700.
56. Kandall, S. et al., 1977. 'The narcotic-dependent mother: fetal and neonatal consequences', Departments of Pediatrics and Psychiatry, New York, 159-169.
57. Kelsay, J.L., Behall, K.M., Prather, E.S. Effect of the fiber from fruits and vegetables on metabolic responses of human subjects, II. Calcium, magnesium, iron, and silicon balances. Am J Clin Nutr 1979; 32:1876-80.
58. Koletzko, B., Goulet, O., Hunt, J., Krohn, K., Shamir, R. Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Pediatric Research (ESPR). Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 41:S1-S4. 2005
59. Koletzko, B., Poindexter, B., & Uauy, R. Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guideline. World Review of Nutrition and Dietetics, Vol. 110, 2014.
60. Kurose, H., Yamaoka, K., Okada, S., et al. 1,25(OH)₂D₃ increases insulin-like growth factor 1 receptors in clonal osteoblastic cells. Endocrinology 1990;126:2088-2094.
61. Lawn, J.E., Cousens, S., Zupan, J. (2005). 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? Lancet.;365(9462):891-900. DOI:10.1016/S0140-6736(05)71048-5

62. Lee, J. An update on necrotizing enterocolitis: pathogenesis and preventive strategies. *Korean J Pediatr.* 2011;54(9):368. doi:10.3345/kjp.2011.54.9.368.
63. Liu, L., Johnson, H., Cousens, S., Perin, J., Scott, S., Lawn, J., Black, R.G. et al. Global, regional and national causes of child mortality: an updated systematic analysis. *The Lancet* - in press. 2012.
64. Lotfi, A., Shiasi, K., Amini, R., Jahangiri, M., Sharif, M., Akbari, H., ... Kashani, H. Comparing the effects of two feeding methods on metabolic bone disease in newborns with very low birth weights, 2015.
65. Man-Yau, Ho, & Yu-Hsuan, Yen. Trend of Nutritional Support in Preterm Infants. *Pediatrics & Neonatology*, 2016-10-01, Volume 57, Issue 5, Pages 365-370, 2016.
66. McCarthy, F.P., O'Keeffe, L.M., Khashan, A.S., North, R.A., Poston, L., McCowan, L.M., ... Kenny, L.C. (2013). "Association between maternal alcohol consumption in early pregnancy and pregnancy outcomes", *Obstetrics and gynecology*, vol. 122, no. 4, pp. 830-837.
67. Meneghelli, M., Pasinato, A., Salvadori, S., Gaio, P., Fantinato, M., Vanzo, V., Terlizzi, F.De, Verlato, G. Bone status in preterm infant: influences of different nutritional regimens and possible markers of bone disease, 2016.
68. Mohr, M., Vergales, B., Lee, H., Clark, M., Lake, D., Mennen, A., ... Delos, J. Very long apnea events in preterm infants. *Journal of Applied Physiology.* 2014;118(5):558-568. doi:10.1152/jappphysiol.00144.2014.
69. Mora, S., Weber, G., Marenzi, K. et al. Longitudinal changes of bone density and bone resorption in hyperthyroid girls during treatment. *J Bone Miner Res* 1999;14:1971-1977.
70. Mushtaq, T., & Ahmed, S.F. The impact of corticosteroids on growth and bone health. *Arch Dis Child.* 2002;87:93-96.
71. Naylor Kim, E., Eastell, R., Shattuck, K.E., Alfrey, A.C., & Klein, G.L. Bone Turnover in Preterm Infants. *Pediatric Research* (1999) 45,363-363.
72. Pantel, P., & Bhatia, J. Total parenteral nutrition for premature infants: practice aspects. *J Nat Sci*, Vol.3, No.1, e301, Jan 2017

73. Pereira-da-Silva, L., Costa, A.B., Pereira, L., Filipe, A.F., Virella, D., Leal, E., Seralha, M. Early High Calcium and Phosphorus Intake by Parenteral Nutrition Prevents Short-term Bone Strength Decline in Preterm Infants. *JPGN* 2011;52: 203–209
74. Pereira-da-Silva, L., Macedo, I., Rosa, M.L., & Bridges, L.M. Calcium and Phosphorus Intake by Parenteral Nutrition in Preterm Infants. *Diet and Nutrition in Critical Care*. DOI 10.1007/978-1-4614-8503-2_68-1. Springer Science+Business Media New York 2014
75. Pieltain, C., de Halleux, V., Senterre, Th., & Rigo, J. Prematurity and Bone Health. *World Rev Nutr Diet*. 2013;106:181-8.
76. Prestridge, L.L., Schanler, R.J., Shulman, R.J. et al. Effect of parenteral calcium and phosphorus therapy on mineral retention and bone mineral content in very low birth weight infants. *J Pediatr*.1993;122(5 Pt 1):761–68.
77. Priscilla, L., & Karen, B. Παθολογική-Χειρουργική Νοσηλευτική:Κριτική Σκέψη κατά τη φροντίδα του Ασθενούς.3η έκδοση. Αθήνα, Εκδόσεις Λαγός, 2004:1519-1520,1574-1576.
78. Riskin, A., Hartman, C., & Shamir, R. Parenteral Nutrition in Very Low Birth Weight Preterm Infants, 2015.
79. Rizzoli, R., & Bonjour, J.P. Dietary protein and bone health. *J Bone Miner Res* 2004; 19:527-8.
80. Rodriguez, R.J., Martin, R.J., & Fanaroff, A.A. (2002). Respiratory distress syndrome and its management. Fanaroff and Martin (eds.) *Neonatal-perinatal medicine: Diseases of the fetus and infant*; 7th ed. 1001-1011. St. Louis: Mosby.
81. Romero, R., Espinoza, J., Kusanovic, J., Gotsch, F., Hassan, S., Erez, O., Chaiworapongsa, T., Mazor, M. The preterm parturition syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006;113:17-42. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.01120.x.
82. Rustico, S.E., Calabria, A.C., & Garber S.J. Metabolic bone disease of prematurity, 2014.
83. Schürch, M.A., Rizzoli, R., Slosman, D. et al. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:801-9.
84. Schwartz, R.M., Luby, A.M., Scanlon, J.W., & Kellogg, R.J. (1994).Effect of surfactant on morbidity, mortality, and resource use in newborn infants weighing 500 to 1500 g. *New England Journal of Medicine*, 330 1476-1480.

85. Shapiro, P.J., Γεωργικόπουλος, Ανδρέας. Μαιευτική και Γυναικολογική Νοσηλευτική. Εκδόσεις ΕΛΛΗΝ ΊΓ Παρίκος Ίκ Σία Ε.Ε, Αθήνα 2001.
86. Shils, M., Shike, M., Olson, J., & Ross, A.C. Modern Nutrition in Health and Disease. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
87. Simhan, H.N., & Caritis, S.N. (2007). "Prevention of Preterm Delivery". New England Journal of Medicine 357 (5): 477–487. doi:10.1056/NEJMra050435.
88. Smith, G.C., Pell, J.P., & Dobbie, R. (2003). "Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study". British Medical Journal 327 (7410): 313.doi:10.1136/bmj.327.7410.313.
89. Solheim, E. Growth factors in bone. Int Orthop 1998; 22:410-416
90. Spiegler, J., Stichtenoth, G., Weichert, J., Konig, I.R., Schlaud, M., Wense, A., ... German Neonatal Network G. (2013). "Pregnancy risk factors for very premature delivery: what role do hypertension, obesity and diabetes play?", Archives of Gynecology and Obstetrics, vol. 288, no. 1, pp. 57-64.
91. Steer, P. (2005). "The epidemiology of preterm labour". British Journal of Obstetrics & Gynaecology 112 (Suppl 1): 1–3. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00575.x. PMID 15715585.
92. Strauss, R. Anaemia of prematurity: Pathophysiology and treatment. Blood Reviews. 2010;24(6):221-225. doi:10.1016/j.blre.2010.08.001.
93. Tinloy, J., Chuang, C.H., Zhu, J., Pauli, J., Kraschnewski, J.L., & Kjerulff, K.H. (2014). "Exercise during pregnancy and risk of late preterm birth, cesarean delivery, and hospitalizations", Women's health issues : official publication of the Jacobs Institute of Women's Health, vol. 24, no. 1, pp. e99-e104.
94. Lissaeur, T., & Clayden, G. Σύγχρονη Παιδιατρική, Τόμος Α΄, Εκδόσεις Πασχαλίδης, Κύπρος 2011.
95. Trotter, M., & Hixon, B.B. Sequential changes in weight, density, and percentage ash weight of human skeletons from an early fetal period through old age. Anat Rec 1974; 179:1-18.
96. Ur Rehman, M. & Narchi, H. Metabolic bone disease in the preterm infant: Current state and future directions. World J Methodol 2015; 5(3):115-121.

97. Vander, M.D. et al. Φυσιολογία του Ανθρώπου: Μηχανισμοί της Λειτουργίας του Οργανισμού, Εκδόσεις Γελαδάς – Τσακόπουλος, 2001.
98. Velaphi, S. Nutritional requirements and parenteral nutrition in preterm infants. S.Afr. J. Clin. Nutr. 2011;24(3): S27-31
99. Virk, J., Zhang, J., & Olsen, J. (2007). "Medical Abortion and the Risk of Subsequent Adverse Pregnancy Outcomes". New England Journal of Medicine 357 (7): 648–653. doi:10.1056/NEJMoa070445.
100. WHO, 2016 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>. Reviewed November 2016
101. WHO, March of Dimes; The Partnership for Maternal, Newborn & Child Health; Save the Children. (2012). Born too soon: The global action report on preterm birth
102. Wilson, D.C., Cairns, P., Halliday, H.L. et al. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997; 77: F4–11.
103. Yesiltepe Mutlu, G., Kirmizibekmez, H., Özsu, E., Er, I., & Hatun, S. Metabolic Bone Disease of prematurity: Report of Four Cases, 2014.
104. Zofkova, I. Pathophysiological and clinical importance of insulin-like growth factors-1 respect to bone metabolism. Physiol Res 2003;52:657-679.