



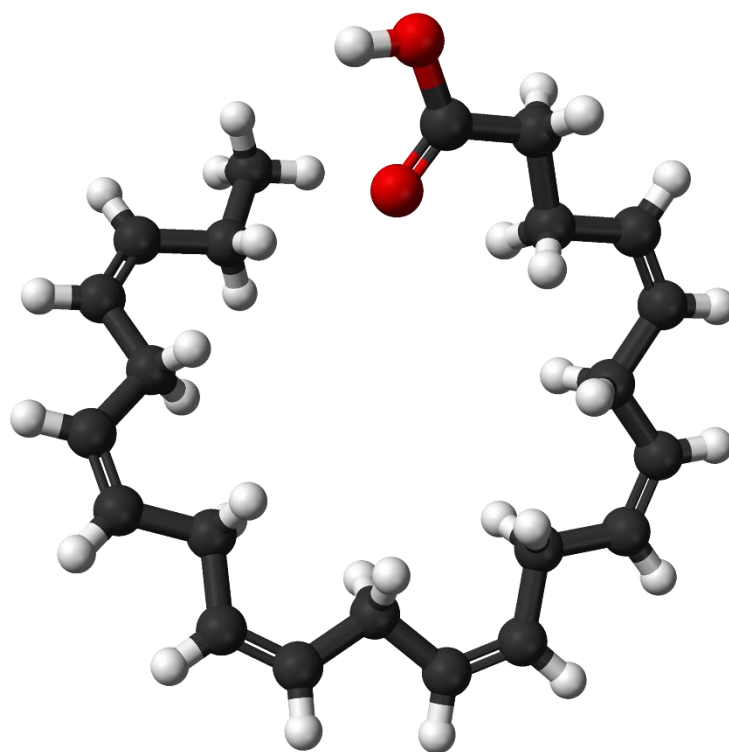
ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

***Λιπαρά οξέα σε πλάσμα πρόωρων νεογνών που τράφηκαν
παρεντερικά με διαφορετικά σκευάσματα***

Κόρδα Όλγα-Ναταλία
ΑΜ: 214047



ΑΘΗΝΑ, 2019



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Καλογερόπουλος Νικόλαος (Επιβλέπων)

Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Καλιώρα Ανδριάννα,

Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Σκουρολιάκου Μαρία,

Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Κόρδα Όλγα-Ναταλία

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1)** Είμαι η 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.

***Στην οικογένειά μου και
στα αγαπημένα μου πρόσωπα***

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Καλογερόπουλο Νικόλαο, ο οποίος ανέκαθεν με βοηθούσε και με στήριζε με την παρούσα εργασία ενώ σε οποιαδήποτε απορία ή ενδοιασμό που τυχόν είχα ήταν εκεί να με κατευθύνει.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά και την καθηγήτρια κ. Καλιώρα Ανδριάνα, η οποία συνέβαλε σημαντικά στα λειτουργικά κωλύματα που αντιμετώπισα, καθώς και την υποψήφια διδάκτορα Αμερικάνου Χαρά, δίχως τη βοήθεια της οποίας θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωση της εργασίας αυτής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια κ. Σκουρολιάκου Μαρία για την προσφορά του δείγματος μελέτης καθώς και τις πολύτιμες πληροφορίες και την καθοδήγηση γύρω από το πρωτόκολλο αυτής.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	13
1. Πρόωρη γέννηση.....	14
1.1. Ορισμός	14
1.2. Αιτίες πρόωρης γέννησης	14
1.3. Επιδημιολογία.....	16
1.4. Παράγοντες κινδύνου πρόωρων νεογνών.....	17
1.4.1. Διατροφικοί παράγοντες κινδύνου.....	17
1.4.2. Ιατρικοί παράγοντες κινδύνου.....	18
1.5. Νεκρωτική εντεροκολίτιδα.....	19
1.5.1. Ορισμός.....	19
1.5.2. Επιδημιολογία.....	19
1.5.3. Κλινικές εκδηλώσεις.....	20
2. Παρεντερική σίτιση νεογνών.....	21
2.1. Ιστορική αναδρομή.....	21
2.2. Ενδείξεις παρεντερικής σίτισης.....	24
2.3. Επιπλοκές παρεντερικής σίτισης.....	26
2.4. Σύνδρομο υπερσίτισης νεογνών.....	27
2.5. Παρεντερική διατροφή από την πρώτη μέρα.....	28
2.6. Διαλύματα παρεντερικής διατροφής και πρόωρα νεογνά.....	29
2.7. Σύσταση παρεντερικής διατροφής πρόωρου νεογνού.....	29
2.7.1. Ανάγκες σε ενέργεια.....	30
2.7.2. Ανάγκες σε πρωτεΐνες.....	32
2.7.3. Ανάγκες σε υδατάνθρακες.....	33
2.7.4. Ανάγκες σε λίπος.....	34
2.7.5. Ανάγκες σε υγρά.....	36
2.7.6. Ανάγκες σε ηλεκτρολύτες και μέταλλα.....	37
2.7.7. Ανάγκες σε βιταμίνες και ιχνοστοιχεία.....	40
3. Λιπαρά οξέα.....	42
3.1. Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.....	42
3.1.1. Μεταβολισμός.....	42
3.1.2. PUFA και βρεφική ηλικία.....	47
3.2. Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα.....	47
3.3. Κορεσμένα λιπαρά οξέα.....	48
3.4. <i>Trans</i> - λιπαρά οξέα.....	48
3.5. Λιπαρά οξέα στο πλάσμα νεογνών.....	49
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	52
1. Σκοπός.....	53
2. Περιγραφικά χαρακτηριστικά.....	53

2.1. Αιμοληψία.....	53
2.2. Χαρακτηριστικά δείγματος	54
2.3. Παρεντερική σίτιση.....	54
3. Μέθοδος αέριας χρωματογραφίας.....	55
3.1. Ορισμός.....	55
3.2. Τα μέρη της συσκευής του αεριοχρωματογράφου.....	55
3.3. Αεριοχρωματογραφικός προσδιορισμός λιπαρών οξέων στα δείγματα πλάσματος.....	56
3.3.1. Προετοιμασία δειγμάτων.....	57
3.3.2. Παρασκευή μεθυλεστέρων λιπαρών οξέων.....	57
3.3.3. Αεριοχρωματογραφική ανάλυση των μεθυλεστέρων λιπαρών οξέων.....	57
3.3.4. Εφαρμογή συντελεστών απόκρισης.....	60
4. Στατιστική ανάλυση.....	60
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	66
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	78
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	82
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	87

Περίληψη στα Ελληνικά

Εισαγωγή: Τα επίπεδα των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου και ιδιαίτερα των πολυακόρεστων (LC-PUFA) όπως τα λινελαϊκό (LA), α-λινολενικό (ALA), αραχιδονικό (AA), εικοσιπεντανοϊκό (EPA) και εικοσιδυοεξαενοϊκό (DHA) παίζουν σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική έκβαση της ανάπτυξης των πρόωρων νεογνών, καθώς συμβάλλουν στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, στην ωρίμανση του αμφιβληστροειδή χιτώνα και του οπτικού φλοιού και σχετίζονται με την ανάπτυξη, τη σύνθεση του σώματος, τις ανοσολογικές αλλεργικές αντιδράσεις και την επικράτηση των χρόνιων ασθενειών στην μετέπειτα ζωή τους. Τα περισσότερα LC-PUFA του εγκεφάλου συσσωρεύονται κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης και τα πρώτα δύο χρόνια μετά τη γέννηση. Επίσης, το έμβρυο δε μπορεί να συνθέσει τα απαραίτητα λιπαρά οξέα. Επομένως, η παρεντερική διατροφή καλείται να αναπληρώσει την απουσία τους στα πρόωρα νεογνά. **Μεθοδολογία:** Στη μελέτη συμμετείχαν 100 πρόωρα νεογνά, αρσενικού και θηλυκού γένους, από τα οποία τα 50 ήταν η ομάδα ελέγχου (INTRA) και τα υπόλοιπα 50 η ομάδα παρέμβασης (SMOF). Στην ομάδα ελέγχου δόθηκε το σκεύασμα παρεντερικής διατροφής *Intralipid 20%*, ενώ στην ομάδα παρέμβασης το πλούσιο σε ω-3 λιπαρά οξέα *SMOFlipid 200 mg/mL*. Λήφθηκε δείγμα πλάσματος από κάθε ομάδα την πρώτη ημέρα ($t=0$) και την εικοστή ημέρα ($t=20$), το οποίο αναλύθηκε με τη μέθοδο της αέριας χρωματογραφίας. Έτσι, βρέθηκαν οι συγκεντρώσεις των λιπαρών οξέων οι οποίες συγκρίθηκαν για κάθε ομάδα τις στιγμές $t=0$ και $t=20$. Ακόμα, συγκρίθηκαν οι μεταβολές που επέφεραν τα δύο σκευάσματα. **Αποτελέσματα:** Και στις δύο ομάδες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων LA και ALA, ενώ δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αύξηση των ομάδων INTRA και SMOF. Η συγκέντρωση του EPA αυξήθηκε, του AA και του DHA μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά και στις δύο ομάδες, με στατιστικά σημαντική διαφορά στη διαφορά συγκεντρώσεων μεταξύ των ομάδων INTRA και SMOF. Συνολικά, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων PUFA για το διάστημα ανάμεσα στις χρονικές στιγμές $t=0$ και $t=20$, αλλά δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο σκευασμάτων. **Συμπεράσματα – Συζήτηση:** Τα ευρήματα της μελέτης δείχνουν μία θετική έκβαση της επέμβασης στη βελτίωση της ανάπτυξης των πρόωρων νεογνών. Ωστόσο, εν συγκρίσει με την ομάδα INTRA, η ομάδα SMOF δε φαίνεται να έχει περισσότερο ευεργετικές επιδράσεις στο προφίλ των λιπαρών οξέων των νεογνών. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την εξαγωγή καλύτερων συμπερασμάτων.

Λέξεις - Κλειδιά: Πρόωρα νεογνά, Παρεντερική διατροφή, Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

Abstract ή Περίληψη στα Αγγλικά

Introduction: Levels of long chain fatty acids (PUFAs) and especially long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs) such as linoleic (LA), alpha linolenic (ALA), arachidonic (AA), eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) play a significant role in the outcome of preterm neonatal development as they contribute to the development of the nervous system, the retina and the visual cortex, and are associated with growth, body composition, immune allergic reactions and the prevalence of chronic diseases in later life. Most LC-PUFAs in the brain accumulate during the last trimester of pregnancy and the first two years after birth. In addition, the fetus cannot synthesize the essential fatty acids. Therefore, parenteral nutrition is required to make up for their absence in preterm infants. **Methodology:** The study involved 100 preterm infants, males and females, of which 50 were in the control group (INTRA) and the remaining 50 in the intervention group (SMOF). The control group received Intralipid 20% parenteral formulation and the intervention group received SMOFlipid 200 mg/mL, formulation rich in n-3 fatty acids. Plasma samples were obtained from each group on the first day (t=0) and the 20th day (t=20), and their fatty acids content was determined by gas chromatography. The changes of fatty acids profiles at times t=0 and t=20 caused by the two formulations were compared. **Results:** In both groups a statistically significant increase in LA and ALA levels was observed, the increment being statistically insignificant among the two intervention groups. EPA concentration increased, AA and DHA decreased statistically significantly in both groups, with a statistically significant difference among the intervention groups. Overall, there was a statistically significant increase in PUFA levels between t=0 and t=20, but there was no statistically significant difference in the two formulations. **Conclusions - Discussion:** The findings of this study indicate a positive outcome of intervention towards the improved development of preterm infants. However, compared with the INTRA group, the SMOF group did not appear to have more beneficial effects on the neonatal fatty acid profile. Further studies are needed to reach in better conclusions.

Keywords: Preterm infants, Parenteral nutrition, Polyunsaturated fatty acids

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Οδοί μετατροπής των απαραίτητων ω -3 και ω -6 PUFA 18 ατόμων C στα επιμηκυμένα και περισσότερο ακόρεστα προϊόντα τους σε ιστούς θηλαστικών.....	σ.43
Εικόνα 2. Διαιτητικές πηγές MUFA.....	σ.48
Εικόνα 3. Λήψη αίματος από την πτέρνα νεογνού.....	σ.53
Εικόνα 4. Αεριοχρωματογράφος.....	σ.55
Εικόνα 5. Τυπικό αεριοχρωματογράφημα λιπαρών οξέων από δείγμα πλάσματος.....	σ.59

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Κλινικές εκδηλώσεις της ΝΕΚ.....	σ.20
Πίνακας 2: Πρόταση ΠΔ ως προς τον όγκο.....	σ.29
Πίνακας 3: Ανάγκες σε ενέργεια σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης πρόωρα νεογνά.....	σ.31
Πίνακας 4: Διατροφικές ανάγκες υψηλού κινδύνου πρόωρων νεογνών.....	σ.41
Πίνακας 5: Έλεγχος κανονικότητας παλμιτικού οξέος.....	σ.61
Πίνακας 6: Έλεγχος κανονικότητας στεατικού οξέος.....	σ.61
Πίνακας 7: Έλεγχος κανονικότητας ελαϊκού οξέος.....	σ.61
Πίνακας 8: Έλεγχος κανονικότητας LA.....	σ.62
Πίνακας 9: Έλεγχος κανονικότητας ALA.....	σ.62
Πίνακας 10: Έλεγχος κανονικότητας AA.....	σ.62
Πίνακας 11: Έλεγχος κανονικότητας EPA.....	σ.62
Πίνακας 12: Έλεγχος κανονικότητας DHA	σ.63
Πίνακας 13: Έλεγχος κανονικότητας SFA.....	σ.63
Πίνακας 14: Έλεγχος κανονικότητας MUFA.....	σ.63
Πίνακας 15: Έλεγχος κανονικότητας PUFA.....	σ.63
Πίνακας 16: Έλεγχος κανονικότητας ω-6 λιπαρών οξέων.....	σ.64
Πίνακας 17: Έλεγχος κανονικότητας ω-3 λιπαρών οξέων.....	σ.64
Πίνακας 18: Έλεγχος κανονικότητας λόγων ω-6/ω-3.....	σ.64
Πίνακας 19: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης παλμιτικού οξέος.....	σ.67
Πίνακας 20: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης στεατικού οξέος.....	σ.67
Πίνακας 21: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης ελαϊκού οξέος.....	σ.68
Πίνακας 22: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης LA.....	σ.69
Πίνακας 23: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης ALA.....	σ.70
Πίνακας 24: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης AA.....	σ.70
Πίνακας 25: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης EPA.....	σ.71
Πίνακας 26: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης DHA.....	σ.72
Πίνακας 27: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης SFA.....	σ.73
Πίνακας 28: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης MUFA.....	σ.73
Πίνακας 29: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης PUFA.....	σ.74
Πίνακας 30: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης ω-6 λιπαρών οξέων.....	σ.75
Πίνακας 31: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης ω-3 λιπαρών οξέων.....	σ.75
Πίνακας 32: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης λόγων ω-6/ω-3.....	σ.76

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
ΝΕΚ	Νεκρωτική εντεροκολίτιδα
ΟΠΔ	Ολική παρεντερική διατροφή
ΠΔ	Παρεντερική διατροφή
ΠΠΔ	Περιφερική παρεντερική διατροφή
ΣΑΔ	Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας
ΑΑ	Αραχιδονικό οξύ
ΑΛΑ	α-λινολενικό οξύ
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
DHA	Εικοσιδυοεξαενοϊκό οξύ
EPA	Εικοσιπεντανοϊκό οξύ
FID	Ανιχνευτής ιονισμού φλόγας
GLA	γ-λινολενικό οξύ
GC	Αέρια χρωματογραφία
GLC	Αέρια-υγρή χρωματογραφία
GSC	Αέρια-στερεή χρωματογραφία
GSH	Γλουταθειόνη
IL-6	Ιντερλευκίνη 6
IV	Ενδοφλεβίως
IVF	Εξωσωματική γονιμοποίηση
LA	Λινελαϊκό οξύ
LC-PUFA	Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου
MSD	Ανιχνευτής μάζας
MUFA	Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα
PUFA	Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα
RF	Συντελεστές απόκρισης
SFA	Κορεσμένα λιπαρά οξέα
TNF-α	Παράγοντας νέκρωσης όγκων α
WHO	World Health Organization

Εισαγωγή

1. Πρόωρη γέννηση

1.1. Ορισμός

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO), πρόωρη γέννηση ορίζεται οποιαδήποτε γέννηση πριν από 37 συμπληρωμένες εβδομάδες κύησης ή σε λιγότερες από 259 ημέρες από την πρώτη ημέρα της τελευταίας εμμηνορροϊκής περιόδου των γυναικών (Blencowe et al., 2012, World-Health-Organization, 2018).

Η πρόωρη γέννηση μπορεί να υποδιαιρεθεί με βάση την ηλικία κύησης:

- Εξαιρετικά πρόωρη (<28 εβδομάδες)
- Πολύ πρόωρη (28 έως <32 εβδομάδες)
- Μέτρια έως «καθυστερημένα» πρόωρη (32 έως <37 εβδομάδες)(Blencowe et al., 2012, World-Health-Organization, 2018)

Έτσι, τα βρέφη χωρίζονται σε κατηγορίες, ανάλογα με τις παραμέτρους που εξετάζονται:

- Με βάση το βάρος γέννησης:
 - Χαμηλό βάρος γέννησης (<2500 g)
 - Πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (<1500 g)
 - Εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης (<1000 g)
- Με βάση την ηλικία κύησης:
 - Εξαιρετικά πρόωρο νεογνό (<28 εβδομάδων)
 - Πολύ πρόωρο νεογνό (28 έως <32 εβδομάδων)
 - Μέτρια, έως “καθυστερημένα” πρόωρο νεογνό (32 έως <37 εβδομάδων)
 - Τελειόμηνο νεογνό (38 έως 42 εβδομάδων)
 - Υπερώριμο (>42 εβδομάδων) (World-Health-Organization, 2018)

1.2. Αιτίες πρόωρης γέννησης

Η πρόωρη γέννηση εμφανίζεται για διάφορους λόγους. Οι περισσότερες πρόωρες γεννήσεις συμβαίνουν αυθόρμητα, αλλά μερικές οφείλονται στην πρόωρη πρόκληση τοκετού ή γέννησης με καισαρική τομή, είτε για ιατρικούς είτε για μη ιατρικούς λόγους.

Ο πρόωρος τοκετός θεωρείται πλέον ένα σύνδρομο, το οποίο υποκινείται μέσω πολλαπλών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένων 1) της μόλυνσης ή της φλεγμονής, 2) της μητροπλακουντιακής ισχαιμίας ή αιμορραγίας, 3) της υπερδιάτασης της μήτρας, 4) του άγχους, καθώς και 5) άλλων ανοσο-διαμεσολαβούμενων διεργασιών (Goldenberg et al., 2008).

Ορισμένες από τις πιο κύριες αιτίες είναι οι εξής:

- Η ανάληψη πολύωρης ή σκληρής σωματικής εργασίας κάτω από στρεσογόνες συνθήκες, είναι πιθανόν να συνδέονται με αύξηση της πιθανότητας πρόωρου τοκετού. Το επίπεδο της σωματικής δραστηριότητας δεν σχετίζεται με την συχνότητα του πρόωρου τοκετού. Επιπλέον, το χρονικό διάστημα μεταξύ 2 διαδοχικών κυήσεων, δείχνει να επηρεάζει τον κίνδυνο προωρότητας, με αυξημένο κίνδυνο σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 6 μηνών (Goldenberg et al., 2008).
- Η διατροφική κατάσταση της μητέρας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, η οποία μπορεί να εκτιμηθεί με τον δείκτη μάζας σώματός της (ΔΜΣ), η διατροφική της πρόσληψη καθώς και διάφορες παράμετροι στον ορό του αίματος, είναι πιθανόν να συνδέονται με αύξηση του κινδύνου πρόωρου τοκετού. Χαμηλός ΔΜΣ πριν από την κύηση, συσχετίζεται με υψηλό κίνδυνο πρόωρου τοκετού καθώς και χαμηλές συγκεντρώσεις σιδήρου, φυλλικού οξέος ή ψευδαργύρου συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρων γεννήσεων σε σχέση με φυσιολογικές τιμές αυτών (Goldenberg et al., 2008, Beck et al., 2010).
- Το κάπνισμα, το ψυχολογικό και κοινωνικό στρες, η αυξημένη ηλικία της μητέρας, η κλινική κατάθλιψη, οι διάφορες μικροβιακές λοιμώξεις, όπως βακτηριακές κολπώσεις κι οι πολλαπλές κυήσεις, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης πρόωρου τοκετού. Το 60% των διδύμων παιδιών γεννιούνται πρόωρα (Goldenberg et al., 2008, Beck et al., 2010).
- Το ιατρικό ιστορικό της μητέρας αποτελεί σημαντική παράμετρο. Η αρτηριακή υπέρταση, καθώς και η ύπαρξη διαβήτη, συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας και πρόωρου τοκετού (Goldenberg et al., 2008, Beck et al., 2010).

- Η εξωσωματική γονιμοποίηση (in vitro fertilization, IVF), συσχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για πρόωρο τοκετό, πιθανόν, λόγω και της αυξημένης πιθανότητας πολλαπλών κυήσεων και της χρήσης προγεννητικά στεροειδών φαρμάκων. Σύμφωνα με έρευνες, τα επιζώντα βρέφη που γονιμοποιήθηκαν τεχνητά, είχαν συχνότερη εμφάνιση χαμηλού βάρους γέννησης (42%), χαμηλότερη μέση τιμή βάρους γέννησης, και συντομότερες κυήσεις. Τα βρέφη με IVF, υποβλήθηκαν σε περισσότερες ημέρες θεραπείας οξυγόνου και παρουσίασαν αυξημένο επιπολασμό του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας, καθώς και σήψη (Sarkar, 2013, Tallo et al., 1995).
- Τέλος, σε μελέτες παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση του περιβάλλοντος με αλληλόμορφα γονίδια του TNF-α και της IL-6, καθώς μητέρες με ένα από τα δύο αλληλόμορφα γονίδια και βακτηριακή βαγίνωση είχαν αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (Goldenberg et al., 2008).

1.3. Επιδημιολογία

Η πρόωρη γέννηση προδιαθέτει τα βρέφη σε υψηλότερους κινδύνους χρόνιων ασθενειών και θνησιμότητας κατά το μετέπειτα βίο τους. Πλέον, αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα. Ανάλογα με την ηλικία της κύησης, τα βρέφη που γεννιούνται πρόωρα, διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας, νοσηρότητας και μειωμένης κινητικής και νοητικής ανάπτυξης στην παιδική ηλικία από ότι τα βρέφη που γεννιούνται στην ώρα τους. Τα βρέφη που γεννήθηκαν σε χρόνο μικρότερο των 32 εβδομάδων κύησης παρουσιάζουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων, όπως παιδική θνησιμότητα και εγκεφαλική παράλυση. Μέτρια πρόωρη γέννηση (στις 32-36 εβδομάδες κύησης) σχετίζεται επίσης με κακές εκβάσεις κατά τη γέννηση και την παιδική ηλικία (Zeitlin et al., 2013).

Επίσης, ανάλογα με το πού γεννιούνται τα πρόωρα βρέφη, υπάρχει μια δραματική διαφορά στην επιβίωση. Για παράδειγμα, περισσότερο από το 90% των εξαιρετικά πρόωρων μωρών (λιγότερες από 28 εβδομάδες κύησης) που γεννιούνται σε χώρες με χαμηλό εισόδημα πεθαίνουν μέσα στις πρώτες ημέρες της ζωής τους, ενώ αντίθετα, λιγότερο από το 10% αυτών πεθαίνουν σε χώρες υψηλού εισοδήματος. Ακόμα και στην ίδια χώρα, οι φτωχότερες οικογένειες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο (World-Health-Organization, 2018)

Τα πρόωρα μωρά είναι επιρρεπή σε σοβαρές ασθένειες ή και θάνατο κατά τη νεογνική περίοδο. Χωρίς την κατάλληλη θεραπεία, όσα επιβιώνουν βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο δια βίου ανικανότητας και κακής ποιότητας ζωής. Οι επιπλοκές της προωρότητας είναι η βασική αιτία νεογνικού θανάτου και η δεύτερη αιτία θανάτου μεταξύ παιδιών ηλικίας κάτω των 5 ετών (World-Health-Organization, 2018).

1.4. Παράγοντες κινδύνου πρόωρων νεογνών

Κατά τη διάρκεια της κύησης (περίπου 40 εβδομάδες), το έμβρυο μεγαλώνει, τα όργανά του ωριμάζουν και αποθηκεύονται θρεπτικά συστατικά, προετοιμάζοντας το έμβρυο για την μετάβαση στην εξωμήτρια ζωή. Κατά την πρόωρη γέννηση, η απότομη διακοπή της παροχής θρεπτικών συστατικών από την μητέρα στο έμβρυο, διακόπτει παράλληλα το ρυθμό ανάπτυξης και αύξησης του εμβρύου καθώς και τη συσσώρευση θρεπτικών συστατικών. Οι αυξημένες διατροφικές ανάγκες, οι φτωχές αποθήκες θρεπτικών συστατικών και οι πολλοί πιθανοί κίνδυνοι που αντιμετωπίζει το πρόωρο νεογνό, καθιστούν την παροχή επαρκούς διατροφής εξαιρετικής σημασίας για την περαιτέρω αύξηση και ανάπτυξη του βρέφους (Kristy M. Hendricks, 2003).

Οι παράγοντες κινδύνου μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε διατροφικούς και ιατρικούς:

1.4.1. Διατροφικοί παράγοντες κινδύνου

- Η μειωμένη αξιοποίηση θρεπτικών συστατικών και αστάθεια της γλυκόζης λόγω της ανώριμης λειτουργίας των οργάνων, όπως των νεφρών και του γαστρεντερικού συστήματος.
- Η ύπαρξη αυξημένων διατροφικών αναγκών λόγω της ταχείας αναπτυξιακής φάσης, της ανάπτυξης των ιστών, του stress, της ιατρικής/χειρουργικής παρέμβασης και λόγω της αύξησης των μεταβολικών αναγκών.
- Η ύπαρξη χαμηλών αποθηκών θρεπτικών συστατικών λόγω της πρώιμης διακοπής της σίτισης μέσω του πλακούντα, η οποία διακόπτει τη φυσική εμβρυϊκή ανάπτυξη.

- Ο συγχρονισμός της κατάποσης, του πιπιλίσματος και της αναπνοής, αναπτύσσονται την 32^η – 34^η εβδομάδα της κύησης. Επίσης, πρόωρα νεογνά με χρόνιες πνευμονικές παθήσεις, γενετική καρδιοπάθεια και νεκρωτική εντεροκολίτιδα, πιθανόν να απαιτούν αποφυγή κατανάλωσης τροφίμων *per os* για μεγάλο χρονικό διάστημα και τροποποίηση της οδούς σίτισης.

1.4.2. Ιατρικοί παράγοντες κινδύνου

- Νεκρωτική εντεροκολίτιδα
- Βρογχοπνευμονική δυσπλασία
- Μεταβολική νόσος των οστών
- Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας
- Πνευμονία
- Παροδική ταχύπνοια
- Άπνοια
- Βραδυκαρδία
- Ίκτερος και υπερχολερυθριναιμία
- Λοιμώξεις
- Αδυναμία διατήρησης θερμοκρασίας σώματος
- Ενδοκοιλιακή αιμορραγία
- Ανώριμο γαστρεντερικό και πεπτικό σύστημα
- Ανοιχτός αρτηριακός πόρος (κόπωση, βρογχίτιδα, ταχύπνοια)
- Αναιμία
- Δυσλειτουργία των νεφρών (υπερκαλιαιμία, γλυκοζουρία, οίδημα)
- Υπεργλυκαιμία και υπογλυκαιμία
- Σήψη
- Αμφιβληστροειδοπάθεια λόγω προωρότητας
- Νευροαναπτυξιακές αναπηρίες και υστερήσεις (Morrison and Rennie, 1997, Kristy M. Hendricks, 2003, Robert Berkow, 1992, American-Pregnancy-Association, 2015)

Εκτός από τους παράγοντες κινδύνου για το πρόωρο νεογνό, πρέπει να ληφθούν υπόψιν και οι παράγοντες κινδύνου για την κυοφορούσα μητέρα λόγω της διαχείρισης του επικείμενου πρόωρου τοκετού μεταξύ της 23^{ης} και 26^{ης} εβδομάδας κύησης.

1.5. Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα

1.5.1. Ορισμός

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK) είναι πολυπαραγοντική νόσος που προκαλεί οξεία νεκρωτική ισχαιμία και μπορεί να προσβάλλει τόσο το λεπτό όσο και το παχύ έντερο. Είναι η πιο συχνή, σοβαρή και πολλές φορές θανατηφόρα νόσος του γαστρεντερικού συστήματος των πρόωρων νεογνών. Παρατηρείται κυρίως σε πρόωρα νεογνά, αλλά μπορεί να προσβάλλει και τελειόμηνα (Hintz et al., 2005).

1.5.2. Επιδημιολογία

Ο πλέον επιβαρυντικός αιτιολογικός παράγοντας είναι η προωρότητα, με την ανωριμότητα του γαστρεντερικού συστήματος να διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση της NEK (Lin and Stoll, 2006). Το 10% των περιπτώσεων της NEK εμφανίζεται στα τελειόμηνα νεογνά, ενώ το 90% αφορά στα πρόωρα (Κώσταλος, 1996). Η NEK εμφανίζεται συνήθως στις πρώτες τρεις εβδομάδες της ζωής των νεογνών, με τα νεογνά που έχουν εξαιρετικά χαμηλό βάρος (<1.000 g) και ηλικία κύησης <28 εβδομάδες να αποτελούν την πλέον ευπαθή ομάδα (Lee and Polin, 2003).

Η NEK αποτελεί σημαντικό κλινικό πρόβλημα, καθώς η επίπτωσή της για τα νεογνά που εισάγονται στις μονάδες εντατικής νοσηλείας είναι 1–5% και μεταξύ των νεογνών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης 7–14% (Lee and Polin, 2003). Επιπλέον, η επίπτωση της νόσου σε νεογνά με βάρος γέννησης <1.500 g κυμαίνεται σε 3,1–7,1% (Fanaroff et al., 2007, Gagliardi et al., 2008, Guillet et al., 2006, Guthrie et al., 2003, Lee et al., 2000, Sankaran et al., 2004, Moro et al., 2009). Η συχνότητα εμφάνισης της NEK στο γενικό πληθυσμό είναι 0,5–5 περιπτώσεις στις 1.000 γεννήσεις ζωντανών νεογνών (Stoll, 1994).

Η συχνότητα εμφάνισης της NEK, καθώς και η θνητότητά της, σχετίζονται αντίστροφα με το βάρος γέννησης και την ηλικία κύησης (Stoll Bj Fau - Kanto et al., 1980, Guillet et al., 2006, Sankaran et al., 2004, Lee et al., 2000). Η θνητότητα της NEK κυμαίνεται σε ποσοστό 20–50% και είναι μεγαλύτερη στα νεογνά μικρότερου βάρους γέννησης και μικρότερης ηλικίας κύησης (Holman et al., 1997).

1.5.3. Κλινικές εκδηλώσεις

Η NEK συνήθως εκδηλώνεται τις δύο πρώτες εβδομάδες της ζωής μέχρι και τους δύο μήνες ηλικίας στα νεογνά με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης. Σημειώνεται πάντως ότι η NEK είναι δυνατόν να εμφανιστεί από την πρώτη ημέρα έως και τους 3 μήνες ζωής (Κώσταλος, 1996).

Κλινική εκδήλωση	Ποσοστό εμφάνισης (%)
Διάταση κοιλίας	90
Λήθαργος	84
Διαταραχές της θερμοκρασίας	81
Αέρας στο εντερικό τοίχωμα	79
Χολώδεις έμετοι	66
Διάρροια	43
Αίμα στα κόπρανα	39
Μικροσκοπική ανίχνευση αίματος στα κόπρανα	24
Αέρας στην πυλαία φλέβα	24
Αέρας στην περιτοναϊκή κοιλότητα	20

Πίνακας 1: Κλινικές εκδηλώσεις της NEK (Κωνσταντάρας, 1990)

Η νοσολογική εικόνα της NEK είναι εξαιρετικά ευρεία και περιλαμβάνει συμπτώματα και σημεία τόσο από το γαστρεντερικό σύστημα όσο και γενικά σημεία και συμπτώματα (Πίνακας 1) (Lin and Stoll, 2006, Schnabl et al., 2008).

Υπάρχουν μερικές μικρές διαφορές στη νοσολογική εικόνα της ΝΕΚ ανάμεσα στα νεογνά με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης και τα υπόλοιπα νεογνά. Πιο συγκεκριμένα, στα νεογνά με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης οι διάφορες κλινικές εκδηλώσεις είναι δύσκολο να αναγνωριστούν, εξ αιτίας του μικρού τους βάρους, της συνυπάρχουσας αναπνευστικής δυσχέρειας, του μηχανικού αερισμού και των ενδοφλέβιων γραμμών. Σημειώνεται ότι τα νεογνά με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης έχουν υψηλότερο αιματοκρίτη, χαμηλότερα αιμοπετάλια και μεγαλύτερη οξέωση σε σχέση με τα υπόλοιπα νεογνά (Bilali et al., 2012).

Αρκετά ζητήματα υπό διερεύνηση, όπως η άγνωστη παθογένεια, η ανεπαρκής και συχνά δύσκολη θεραπευτική προσέγγιση, καθώς και η έλλειψη μιας κοινής και αποτελεσματικής στρατηγικής πρόληψης, καθιστούν τη νόσο αυτή ένα αίνιγμα στην καθημερινή κλινική πρακτική (Lin and Stoll, 2006).

2. Παρεντερική σίτιση νεογνών

2.1. Ιστορική Αναδρομή

Η εξ ολοκλήρου παρεντερική διατροφή (ΠΔ) με έγχυση θρεπτικών συστατικών ή υγρών ενδοφλεβίως, υποστηρίχθηκε και επιχειρήθηκε πολύ πριν από την επιτυχή ανάπτυξη της πρακτικής της ολικής παρεντερικής σίτισης. Η πραγματοποίηση αυτού φαινομενικά, του “φανταστικού ονείρου” των 400 ετών, απαιτούσε αρχικά, πραγματοποίηση αιώνων ερευνών, σε συνδυασμό με βασικές τεχνολογικές εξελίξεις και συνεχείς κλινικές εφαρμογές (Dudrick, 2009).

Κατά τη δεκαετία του 1950, οι περισσότεροι κλινικοί ιατροί, είχαν επίγνωση των αρνητικών επιπτώσεων της λιμοκτονίας στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα, άλλα μόνο λίγοι αντιλήφθηκαν την αναγκαιότητα της επαρκούς διατροφικής υποστήριξης σε υποσιτισμένους ασθενείς, εάν πρόκειται να επιτευχθούν τα βέλτιστα κλινικά αποτελέσματα (Dudrick, 2009).

Το κυρίαρχο δόγμα την δεκαετία του 1960 ήταν: “Η εξ ολοκλήρου σίτιση μέσω φλέβας είναι αδύνατη. Ακόμη και αν ήταν δυνατή, θα ήταν μη πρακτική. Ακόμη κι αν ήταν πρακτική, θα ήταν μη προσιτή.” (Dudrick, 2009)

Η ιδέα της ΠΔ, συλλήφθηκε το 1628, όταν ο *Harvey*, περιέγραψε την κυκλοφορία του αίματος και εμπνεύστηκε τη μεταφορά των θρεπτικών συστατικών της τροφής στους ιστούς μέσω αυτής (Σκουρολιάκου, 2015).

Η πρώτη πρακτική εφαρμογή της παρεντερικής έγχυσης ουσιών καταγράφεται το 1656, όπου ο *Wren*, χορήγησε κρασί και όπιο σε φλέβες σκύλου. Παρόμοιες εργασίες ήταν και του *Fracassato* το 1658, και του *Lower* το 1662 (Σκουρολιάκου, 2015).

Τον 17^ο και 18^ο αιώνα, πραγματοποιήθηκε μετάβαση από τη μεσαιωνική, στη σύγχρονη διατροφή, μέσω πολλών αλλαγών και καινοτομιών στον τομέα της διατροφής και του μεταβολισμού, καθώς και της μελέτης της οξεοβασικής χημείας (Σκουρολιάκου, 2015).

Οι κλινικοί ιατροί και οι ερευνητές, είχαν αρχίσει να συνειδητοποιούν από καιρό τη σημασία της επαρκούς διατροφικής παροχής στους ασθενείς, κυρίως σε εκείνους με γαστρεντερικά προβλήματα. Μετά το ιστορικό πείραμα του *Wren*, διάφοροι ερευνητές είχαν πειραματιστεί στην παροχή θρεπτικών συστατικών όπως υδατάνθρακες και λιπίδια στα ζώα, άλλα και στον άνθρωπο, στην προσπάθεια τους να κατανοήσουν και να αναπτύξουν αυτήν την καινοτόμο προσέγγιση για την θρέψη (Shamsuddin, 2003).

Το 1831, ο *Thomas Aitchison Latta*, χρησιμοποίησε επιτυχώς ενδοφλέβια αλατούχα διαλύματα για την θεραπεία της χολέρας, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Σκουρολιάκου, 2015).

Το 1843, ο *Claude Bernard*, πειραματίστηκε σε ζώα με σχετική επιτυχία χορηγώντας τους, αρχικά, διαλύματα σακχάρων, στη συνέχεια γάλακτος, ασπραδιού αυγών, κι άλλων θρεπτικών συστατικών (Shamsuddin, 2003).

Το 1904, ο *Friedrich* σε ένα πείραμα του, το οποίο θεωρείται ότι μπορεί να αποτελεί την πρώτη εφαρμογή ολικής παρεντερικής διατροφής (ΟΠΔ) στον άνθρωπο, χορήγησε πεπτίδια, λίπος, γλυκόζη και ηλεκτρολύτες υποδορίως. Τα αποτελέσματα ήταν τόσο οδυνηρά που ακόμα και ο *Friedrich* δεν ήθελε να συνεχίσει την έρευνα σε αυτόν τον τομέα. Οι ελλιπείς φαρμακολογικές και μικροβιολογικές γνώσεις εκείνης της εποχής, οδήγησαν σε προβλήματα σταθερότητας (ασυμβατότητας και ανεπιθύμητων αντιδράσεων) και μικροβιακής στεριότητας που δεν αναγνωρίστηκαν και δεν εξετάστηκαν εκείνη την εποχή (Shamsuddin, 2003).

Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, παρασκευάστηκαν τα πρώτα υδrolυμένα προϊόντα πρωτεϊνών, ενώ το 1950-1965, άρχισε η βιομηχανική παρασκευή εξειδικευμένων διαλυμάτων διατροφής (Σκουρολιάκου, 2015).

Το 1945, ο *Dennis* ανέφερε πως σε μελέτες του, οι ασθενείς είχαν καλύτερο προσδόκιμο ζωής όταν δεν λάμβαναν από του στόματος σίτιση, άλλα τους χορηγούνταν διάλυμα 20% δεξτρόζης με ινσουλίνη από περιφερική φλέβα και πλάσμα ως πρωτεϊνική πηγή. Μελέτησε επίσης την χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων γλυκόζης και αμινοξέων συγκέντρωσης 20-70% μέσω υποκλείδιας παρακέντησης και σημείωσε πως με σωστή τοποθέτηση του καθετήρα, μπορεί να αποφευχθούν τα φαινόμενα θρόμβωσης και συγκόλλησης θρομβοκυττάρων. Η μέθοδος αυτή που είχε πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα, εφαρμόστηκε σε ενδονοσοκομειακούς ασθενείς με φίστουλες και νοσήματα του γαστρεντερικού, που δεν μπορούσαν να τραφούν ικανοποιητικά (Σκουρολιάκου, 2015).

Στα τέλη της δεκαετίας του 1960, ξεκίνησε η διάδοση της ΠΔ μέσω των εργασιών του *Dudrick* πάνω στην χορήγηση μακροχρόνιας ΠΔ σε βρέφος. Στο νεογνό χορηγήθηκαν θρεπτικά συστατικά αποκλειστικά από την φλέβα για διάστημα μεγαλύτερο των 6 εβδομάδων, και αυτό επέζησε, αναπτύχθηκε και μεγάλωσε (Shamsuddin, 2003, Σκουρολιάκου, 2015).

Το 1970, οι *Dudrick*, *Law* και *Abdou*, έστρεψαν την προσοχή τους στην επίδραση της ανεπαρκούς πρωτεϊνικής πρόσληψης, στον μηχανισμό της κυτταρικής ανοσίας. Απέδειξαν πως ο μηχανισμός της κυτταρικής ανοσίας αυξάνεται μέσω της χορήγησης ΠΔ. Η εκτίμηση της κακής θρέψης και ο

υπολογισμός βιταμινών, ιχνοστοιχείων και πρωτεϊνών, ήταν το αντικείμενο πολλών μελετών που ακολούθησαν (Σκουρολιάκου, 2015).

Την δεκαετία του 1980, ο *Dudrick* και οι συνεργάτες του μελέτησαν την επίδραση της περιεκτικότητας των λιπαρών οξέων, των αμινοξέων και της δεξτρόζης σε διαλύματα, στα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, και διαπίστωσαν πως τα επίπεδα της μειώνονται χορηγώντας διάλυμα χαμηλό σε λιπαρά οξέα (Σκουρολιάκου, 2015).

Το 1970 στην Ελλάδα, πραγματοποιείται η πρώτη εφαρμογή της ΠΔ από τον καθηγητή Τούντα, ενώ το 1985, γίνεται έναρξη λειτουργίας Μονάδας Ενδοφλεβίων Διαλυμάτων στο Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία» από την κλινική φαρμακοποιό Μαρία Σκουρολιάκου (Σκουρολιάκου, 2015).

Σημαντικές προκλήσεις που ξεπεράστηκαν ή αναμένεται να ξεπεραστούν για την ανάπτυξη της ΟΠΔ είναι:

- Η παρασκευή των παρεντερικών διαλυμάτων τα οποία δεν υπήρχαν
- Η συμπίκνωση των στοιχείων του υποστρώματος κατά 5-6 φορές διατηρώντας την ισοτονικότητα
- Η απόδειξη της χρησιμότητας και της ασφάλειας του μακροχρόνιου κεντρικού φλεβικού καθετηριασμού
- Η απόδειξη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας στη μακροχρόνια έγχυση υπέρτονων θρεπτικών διαλυμάτων, σε αντίθεση με τις κλινικές πρακτικές εκείνης της εποχής
- Η διατήρηση στείρων συνθηκών καθ' όλη την προετοιμασία και έγχυση του διαλύματος
- Η πρόληψη, αποφυγή και διόρθωση των μεταβολικών διαταραχών που είναι αποτέλεσμα της ΟΠΔ (Dudrick, 2009).

2.2. Ενδείξεις παρεντερικής σίτισης

Υπάρχουν δυο τύποι χορήγησης της ΠΔ, ανάλογα με τη θέση εισαγωγής του καθετήρα:

1) Περιφερική παρεντερική διατροφή από περιφερική φλέβα (ΠΠΔ)

2) Ολική παρεντερική διατροφή από κεντρική φλέβα (ΟΠΔ) (Rhoads, 2001, Σκουρολιάκου, 2015).

Σύμφωνα με μελέτες, η παρεντερική διατροφή από κεντρικό φλεβικό καθετήρα (ΟΠΔ) σε πρόωρα νεογνά, φάνηκε να βοηθάει στη διατήρηση της ανάπτυξης, κατά τις περιόδους που δεν μπορούσαν τα νεογνά να σιτιστούν από το στόμα (Patel and Bhatia, 2017).

Η ΟΠΔ, δείχνει να συμβάλλει στη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας των πρόωρων νεογνών, παρά τα σημαντικά προβλήματα που παρουσιάζουν λόγω της ανωριμότητας των συστημάτων τους. Τα αποθέματα θρεπτικών συστατικών των πρόωρων νεογνών εξαντλούνται τάχιστα λόγω του γρήγορου ρυθμού ανάπτυξης τους, με αποτέλεσμα να αδυνατούν να καλύψουν πλήρως τις διατροφικές τους ανάγκες με εντερική διατροφή. Αν δεν χορηγηθούν οι κατάλληλες ποσότητες υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λίπους θα εμφανιστεί καταβολισμός κι αρνητικό ισοζύγιο αζώτου. Παρόλο που τα πρόωρα νεογνά εμφανίζουν ανώριμο γαστρεντερικό σύστημα, φαίνεται ότι το πεπτικό σύστημα του πρόωρου νεογνού, αντιδρά στη λήψη της τροφής με οργανωμένες συσπάσεις και ευνοεί την ωρίμανση της κινητικότητας του εντέρου (Κώσταλος, 1996).

Η ΠΔ στους ενήλικες ενδείκνυται παρουσία κάποιας δυσλειτουργίας ή απόφραξης του λεπτού εντέρου και η κατάσταση αυτή αναμένεται να διαρκέσει το λιγότερο 7 ημέρες. Η ΠΔ ενδείκνυται σε πρόωρα νεογνά και σε νεογνά είτε με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (<1500 g), είτε με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης (<1000 g). Λόγω της ανωριμότητας του εντέρου, η πλήρης εντερική σίτιση μπορεί να μην είναι ανεκτή. Η καθυστέρηση της σίτισης όμως, μπορεί να οδηγήσει σε δυσμενή αποτελέσματα στην πορεία του νεογνού (Koletzko et al., 2005, Gargasz, 2012).

Οι κυριότερες ενδείξεις είναι:

- Κύηση διάρκειας <30 εβδομάδων ή βάρος γέννησης νεογνού <1000 g,
- Κύηση διάρκειας >30 εβδομάδων, αλλά δυσκολία στην πλήρη κάλυψη των διατροφικών αναγκών εντερικά λόγω συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας ή/και βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας,

- Μεγαλύτερα πρόωρα και άρρωστα νεογνά, στα οποία αναμένεται ότι η πλήρης εντερική σίτιση θα καθυστερήσει περισσότερο από 3-5 ημέρες
- Σοβαρή καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης
- Νεκρωτική εντεροκολίτιδα
- Νεογνικές παθήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα, όπως το σύνδρομο βραχέος εντέρου, η μη αντιρροπούμενη διάρροια, η ομφαλοκήλη, η νόσος *Hirschsprung*, το σύνδρομο χρόνιας ψευδοαπόφραξη του εντέρου
- Οξεία νεφρική νόσος - νεφρική ανεπάρκεια
- Ογκολογικές παθήσεις
- Μεταβολικές ασθένειες
- Αδυναμία απορρόφησης θρεπτικών συστατικών από τον γαστρεντερικό σωλήνα λόγω χειρουργικής αφαίρεσης εντέρου, διαρροϊκών συνδρόμων, εμετού και σοβαρές νόσους του λεπτού εντέρου
- Μετά από χειρουργικές επεμβάσεις για διόρθωση δυσπλασιών του γαστρεντερικού συστήματος (Chaudhari and Kadam, 2006, Σκουρολιάκου, 2015).

2.3. Επιπλοκές παρεντερικής σίτισης

Η μακροπρόθεσμη ΠΔ συνδέεται με σοβαρές επιπλοκές, κυρίως μεταβολικές διαταραχές και λοιμώξεις που σχετίζονται με τον καθετήρα σίτισης (Demircan et al., 1999). Επίσης, μπορεί να σχετίζονται με διαταραχή της μεταβολικής ομοιόστασης ή/και αλλαγές στη λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος (Σκουρολιάκου, 2015).

Οι κυριότερες επιπλοκές είναι:

- i. Μολύνσεις:
 - Τοπικές δερματικές μολύνσεις
 - Σήψη λόγω καθετήρα
 - Επιπλοκές σήψης καθετήρα όπως ενδοκαρδίτιδα και οστεομυελίτιδα
- ii. Ανεπάρκειες:
 - Ανεπάρκεια λιπαρών οξέων,
 - Ανεπάρκεια καρνιτίνης

- Ανεπάρκεια ιχνοστοιχείων (Fe, Zn, Cu, Se, Mo κ.ά.)
 - Ανεπάρκεια βιταμινών (A, E, B, B12)
- iii. Μεταβολικές επιπλοκές :
- Υπερφόρτιση νερού - νατρίου
 - Υπερωσμωτικό κώμα
 - Υπερβολικές απώλειες ούρων
 - Υπεργλυκαιμία με γλυκοζουρία
 - Υπογλυκαιμία
 - Μεταβολική οξέωση
 - Υπεραζωθαιμία
 - Υπεραμμωνιαία
 - Υποκαλιαμία
 - Υποφωσφαταιμία
 - Υπερασβεστιαία
 - Υπερασβεστιουρία
 - Υπερχοληστερολαιμία
 - Υπερτριγλυκεριδαία
- iv. Γαστρεντερικές επιπλοκές:
- Ηπατική δυσλειτουργία
 - Ατροφία του γαστρεντερικού σωλήνα
 - Γαστρίτιδα και έλκος στομάχου
- v. Μακροπρόθεσμες επιπλοκές :
- Ηπατική νόσος – χολόσταση λόγω ΠΔ
 - Νόσος των οστών εξαιτίας ΠΔ
 - Διαταραχές πήξης αίματος (Σκουρολιάκου, 2015)

2.4. Σύνδρομο υπερσίτισης νεογνών

Βρέφη και παιδιά που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση και λαμβάνουν σημαντικά περισσότερες θερμίδες από το ποσό που δαπανούν, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου και νοσηρότητας, λόγω πρόσθετων επιβαρύνσεων στα οργανικά συστήματα (Elia, 1995).

Χορήγηση διαλυμάτων με περίσσεια υδατανθράκων και περίσσεια λιπιδίων, σχετίζονται και τα δύο με ηπατική στεάτωση και μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία (Elia, 1995).

Επίσης, η πιθανή εναπόθεση λιπιδίων στον πνεύμονα, προκαλεί βλάβη στην διάχυση των αερίων και υπερλιπιδαιμία λόγω έγχυσης. Η υπερσίτιση με περίσσεια υδατανθράκων, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα (CO_2) και αναπνευστική ανεπάρκεια σε ασθενείς με μειωμένη αναπνευστική λειτουργία (Elia, 1995).

Υπερσίτιση με περίσσεια υδατανθράκων προκαλεί μείωση της οξείδωσης των λιπιδίων, προωθώντας την υπεργλυκαιμία και παρατείνοντας την διάρκεια της μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης και την παραμονή στο νοσοκομείο (Skillman and Wischmeyer, 2008).

Θετικό ισοζύγιο ενέργειας >50%, προκαλεί αύξηση της παραγωγής διοξειδίου του άνθρακα (CO_2) και λιπογένεση, που σε ορισμένες περιπτώσεις προκαλεί εναπόθεση λιπιδίων στο ήπαρ των νεογνών και κίνδυνο εμφάνισης ηπατικής νόσου (Skillman and Wischmeyer, 2008).

2.5. Παρεντερική διατροφή από την πρώτη ημέρα

Πριν από τη διαθεσιμότητα της ΠΔ, τα υψηλού κινδύνου νεογνά ή πρόωρα νεογνά τα οποία δεν μπορούσαν να θηλάσουν ή να καταπιούν πριν την 33^η εβδομάδα της κύησης, δεν ήταν σε θέση να επιβιώσουν (Valentine and Puthoff, 2007).

Τα συστατικά της ΠΔ (υδρολυμένες πρωτεΐνες, λιπαρά γαλακτώματα, βιταμίνες και πηγές ιχνοστοιχείων) βελτιώθηκαν για τους παιδιατρικούς ασθενείς με την ανάπτυξη της ειδικής παιδιατρικής έγχυσης πολυβιταμινών και ενός κρυστάλλινου διαλύματος αμινοξέων που μιμήθηκε το αμινόγραμμα των θηλασμένων νεογνών και μείωσε την συχνότητα εμφάνισης υπεραμμοναιμίας και υπερφαιнуλαλαιμίας που προκαλούνται από την πρόωρη υδρόλυση των πρωτεϊνών. Ανεξάρτητα από τις προόδους της ΠΔ, εξακολουθούν να υπάρχουν δυσκολίες με την σειρά διήθησης, τις λοιμώξεις, την αποσύνθεση των οστών και την χολόσταση, τονίζοντας τη σημασία της πρόωρης παρεντερικής σίτισης (εντός 24 ωρών μετά την παράδοση του

βρέφους), της κατάλληλης αναλογίας θρεπτικών συστατικών, της φαρμακευτικής αγωγής για τη βελτίωση της χολικής υγείας και τη δημιουργία νέων γαλακτωμάτων για την πρόσληψη λιποειδών που ίσως να είναι ηπατοπροστατευτικά (Valentine and Puthoff, 2007).

Η έγκαιρη πλήρως ισορροπημένη παρεντερική διατροφή αποτρέπει την αποτυχία της ανάπτυξης κι υποστηρίζει καλύτερα τα μακροπρόθεσμα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (<1500 g) (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

2.6. Διαλύματα παρεντερικής διατροφής και πρόωρα νεογνά

Τα λιποειδή αποτελούν ζωτικό συστατικό της ΠΔ. Παρέχουν μία πλούσια πηγή μη πρωτεϊνικών και μη υδατανθρακικών θερμίδων, ενώ παράλληλα, διατηρούν την ακεραιότητα των κυτταρικών μεμβρανών και εμποδίζουν την εμφάνιση ανεπαρκειών απαραίτητων λιπαρών οξέων. Τα λιποειδικά διαλύματα (γαλακτώματα) ΠΔ, παρέχουν στο πρόωρο νεογνό δύο βασικά λιπαρά οξέα, το λινελαϊκό οξύ (LA) και το α-λινολενικό οξύ (ALA), τα οποία αποτελούν παραδοσιακά απαραίτητα λιπαρά οξέα (Reichman BI Fau - Chessex et al., 1982).

Ημέρα 1	60-100 mL/Kg από ΠΔ «εκκίνησης» αμινοξέων τουλάχιστον 3 g/Kg/d με D ₁₀ W (χωρίς νάτριο), πιθανή η IV έγχυση λιπώδους γαλακτώματος 20% στα 5 mL/Kg/d
Ημέρα 2	60-100 mL/Kg/d πρότυπο διάλυμα ΠΔ συν 20% IV λιπώδες γαλάκτωμα στα 5 mL/Kg/d
Ημέρα 3	80-120 mL/Kg/d πρότυπο διάλυμα ΠΔ συν 20% IV λιπώδες γαλάκτωμα στα 10 mL/Kg/d
Ημέρα 4	100-130 mL/Kg/d πρότυπο διάλυμα ΠΔ συν 20% IV λιπώδες γαλάκτωμα στα 15 mL/Kg/d
Ημέρα 5	130 mL/Kg/d πρότυπο διάλυμα ΠΔ συν 20% IV λιπώδες γαλάκτωμα στα 20 mL/Kg/d για παροχή συνολικού όγκου 150 mL/Kg/d

Πίνακας 2: Πρόταση ΠΔ ως προς τον όγκο (οι όγκοι καθοδηγούνται από την κλινική εικόνα του νεογνού) (Valentine and Puthoff, 2007)

2.7. Σύσταση παρεντερικής διατροφής πρόωρου νεογνού

Η μείωση του σωματικού βάρους των εξαιρετικά χαμηλού βάρους πρόωρων νεογνών στις δύο πρώτες εβδομάδες μετά την γέννηση, οφείλεται στο γεγονός πως οι διατροφικές απαιτήσεις

τους σπάνια καλύπτονται λόγω των αυξημένων απωλειών και αναγκών. Η έγκαιρη χρήση παρεντερικής διατροφής μπορεί να ελαχιστοποιήσει τις απώλειες αυτές και να ενισχύσει την ανάπτυξη των νεογνών (Chaudhari and Kadam, 2006).

2.7.1. Ανάγκες σε ενέργεια

Η ενέργεια είναι απαραίτητη για την κάλυψη των αναγκών και την ανάπτυξη του νεογνού. Η γνώση των σχετικών απαιτήσεων σε ενέργεια των νεογνών είναι αναγκαία στην συνταγογράφηση της ΠΔ. Ωστόσο, οι ενεργειακές ανάγκες των πρόωρων νεογνών, είναι δύσκολο να καλυφθούν, λόγω του ότι, ενώ πρέπει να συνεχίσουν να αναπτύσσονται σε ενδομήτριο ρυθμό το ταχύτερο δυνατόν, η ανωριμότητα των οργάνων τους περιορίζει την ενεργειακή τους πρόσληψη. Επίσης, οι λοιμώδεις ή αναπνευστικές ασθένειες και η μεταγεννητική προσαρμογή, μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική μεταβλητότητα των ενεργειακών τους αναγκών (Nahed O. ElHassan, 2011).

Η εκτίμηση των ενεργειακών αναγκών των νεογνών επηρεάζεται από τρεις παραμέτρους:

- 1) Το βασικό μεταβολικό ρυθμό
- 2) Την ενεργειακή δαπάνη λόγω σωματικής δραστηριότητας, που στα πρόωρα νεογνά εκτιμάται στις 2-4 Kcal/Kg/d
- 3) Την τροφογενή θερμογένεση για την πέψη και την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, η οποία υπολογίζεται στις 3-11 Kcal/Kg/d (Velaphi, 2011).

Σύμφωνα με ανασκόπηση της American Academy of Pediatrics του 2011 που αφορούσε στις ανάγκες των νεογνών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), ο βασικός μεταβολικός ρυθμός, αντανακλά τις ενεργειακές ανάγκες που απαιτούνται για τη διατήρηση των ζωτικών διεργασιών. Ο BMR υπολογίζεται από 40 έως 60 Kcal/Kg/d για τα νεογνά που τρέφονται με παρεντερική σίτιση και που βρίσκονται σε θερμοκρασιακά ουδέτερο περιβάλλον. Για κάθε γραμμάριο αύξησης του σωματικού βάρους του νεογνού, απαιτείται αύξηση της θερμιδικής πρόσληψης κατά 3-4,5 Kcal/g αύξησης βάρους/d. Συνεπώς, μία ιδανική ημερήσια αύξηση βάρους κατά 15 g/d, απαιτεί αύξηση της θερμιδικής πρόσληψης κατά 45-67 Kcal/d. Ωστόσο, οι πληροφορίες σχετικά με τις ενεργειακές ανάγκες των άρρωστων νεογνών και κυρίως των εξαιρετικά χαμηλού

βάρους γέννησης νεογνών κατά την πρώιμη μεταγεννητική φάση, είναι ελάχιστες (Valentine and Puthoff, 2007).

Οργανισμός	Ελάχιστη ενεργειακή πρόσληψη (Kcal/Kg/d)	Μέγιστη ενεργειακή πρόσληψη (Kcal/Kg/d)
American Academy of Pediatrics	105	130
Canadian Pediatric Society	105	135
European Society for Gastroenterology and Nutrition	98	128
Life Sciences Research Office	110	135

Πίνακας 3: Ανάγκες σε ενέργεια σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης πρόωρα νεογνά (Hulzebos and Sauer, 2007)

Ο στόχος αύξησης του σωματικού βάρους των πρόωρων νεογνών κατά 15 g/d συχνά δεν επιτυγχάνεται. Η εξωμήτρια ζωή, σε σύγκριση με την ενδομήτρια, έχει υψηλότερες ενεργειακές δαπάνες λόγω του περιβάλλοντος, της μονάδας εντατικής φροντίδας, των ασθενειών που συνυπάρχουν, της ανεπαρκούς διατροφής και άλλων δυσμενών συνθηκών (Hulzebos and Sauer, 2007).

Σε ανασκόπηση της ASPEN το 2007, για τα πρόωρα νεογνά που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο, συστήνεται παροχή ενέργειας της τάξεως των 80-90 Kcal/Kg/d για την διατήρηση του βάρους και της ανάπτυξης τους (Shulman and Phillips, 2003).

Οι περισσότερες μελέτες εστιάζουν στις ενεργειακές ανάγκες σχετικά υγιών πρόωρων νεογνών που αναπτύσσονται, ενώ χρειάζεται περισσότερη έρευνα για τις ανάγκες των εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών (<1000 g) που βρίσκονται σε σταθερή κατάσταση (Koletzko et al., 2005). Έχει διαπιστωθεί ότι τα εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά έχουν ιδιαίτερα αυξημένες ενεργειακές ανάγκες, λόγω του εντατικού ρυθμού ανάπτυξης (Valentine and Puthoff, 2007).

2.7.2. Ανάγκες σε πρωτεΐνες

Ο στόχος της παροχής αμινοξέων μέσω ενός IV υποστρώματος στο πρόωρο νεογνό, είναι να επιτρέψει την εναπόθεση πρωτεϊνών και επακολούθως, την αύξηση της άλιπης μάζας σώματος που είναι συγκρίσιμη με εκείνη της αύξησης του εμβρύου στην μήτρα. Αυτό αποτελεί πρόκληση, διότι το έμβρυο χρησιμοποιεί γλυκόζη σε χαμηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης και τα λιπίδια χρησιμοποιούνται ελάχιστα μέχρι το τρίτο τρίμηνο. Τα αμινοξέα χρησιμοποιούνται ως κύρια πηγή παραγωγής ενέργειας και ανάπτυξης του εμβρύου. Επειδή ένα τεχνητό θρεπτικό διάλυμα δεν μιμείται την αποτελεσματικότητα της θρέψης του πλακούντα, η παρεντερική διατροφή δεν ταιριάζει με την θρέψη μέσω του πλακούντα σε αναλογία υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών. Μόλις κόβεται ο ομφάλιος λώρος, η παροχή της ιδανικής διατροφής του βρέφους διακόπτεται. Αυτή η μεταβατική περίοδος ξεκινά μία κατάσταση κατά την οποία το νεογνό έχει ανεπαρκή ενεργειακή πρόσληψη για να καταφέρει να διατηρήσει ένα ισοζύγιο αζώτου. Τα ενδογενή αποθέματα, ενδέχεται να απαιτούνται για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών. Θα πρέπει να πραγματοποιηθούν προσπάθειες για την πρόληψη της καταβολικής κατάστασης με την χρήση αμινοξέων IV το συντομότερο δυνατό μετά την γέννηση. Στόχος είναι, ίσως, η ελαχιστοποίηση του αριθμού των ωρών και όχι των ημερών των οποίων το βρέφος λαμβάνει υποβέλτιστα διατροφικά υποστρώματα που έχουν ως αποτέλεσμα την μείωση της άλιπης μάζας σώματος και η παροχή ενός περιβάλλοντος το οποίο περιορίζει την ενεργειακή δαπάνη για την διατήρηση των ενεργειακών αποθεμάτων. Οι ποσότητες των θρεπτικών συστατικών για να υποστηρίξουν την ανάπτυξη του εμβρύου είναι περίπου 3 g/Kg/d πρωτεΐνης και περίπου 90 Kcal/Kg/d ενέργειας (Valentine and Puthoff, 2007).

Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν πως η παροχή αμινοξέων μεγαλύτερη των 2 g/Kg/d από την πρώτη ημέρα ζωής, εμποδίζει τον πρωτεϊνικό καταβολισμό και το αρνητικό ισοζύγιο αζώτου και ενθαρρύνει την πρωτεϊνοσύνθεση, την αύξηση του βάρους και την ανάπτυξη. Επίσης, αυξάνει την ενδογενή έκκριση ινσουλίνης και την γλυκονεογένεση, βελτιώνοντας έτσι την ανοχή στη γλυκόζη και προλαμβάνοντας την υπεργλυκαιμία. Συστήνεται χορήγηση 2-3 g/Kg/d αμινοξέων από την πρώτη ημέρα της ζωής παρεντερικά και σταδιακή αύξηση κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής σε 3,5-4 g/Kg/d μέχρι το τέλος της εβδομάδας (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

Σε εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης πρόωρα νεογνά η πρόσληψη πάνω από 4 g/Kg/d κι έως 4,5 g/Kg/d αμινοξέων είναι καλά ανεκτή και σχετίζεται με αύξηση του βάρους και μικρότερη εμφάνιση βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

Υπόψιν πρέπει να ληφθεί και η ποιότητα της πρωτεΐνης επειδή η ενζυμική δράση της κυσταθειονάσης στα βρέφη είναι μειωμένη και έτσι η κυστεΐνη και η ταυρίνη, συχνά θεωρούνται ημι-απαραίτητα αμινοξέα. Η κυστεΐνη μπορεί επίσης να είναι σημαντική για τους οξειδοαναγωγικούς/αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς και στη σύνθεση της γλουταθειόνης (GSH). Τα παιδιά με σοβαρό υποσιτισμό στα οποία δόθηκε συμπλήρωμα κυστεΐνης, εμφάνισαν αποκατεστημένα επίπεδα GSH. Έχει τεκμηριωθεί ότι τα πρόωρα νεογνά έχουν χαμηλά επίπεδα παραγωγής κυστεΐνης και γλουταθειόνης. Ιδανική είναι η χορήγηση διαλύματος που μιμείται τις αυξημένες ανάγκες των πρόωρων νεογνών για υψηλές δόσεις ημι-απαραίτητων αμινοξέων, ωστόσο, η προσθήκη κυστεΐνης στο διάλυμα είναι δύσκολη τεχνικά και για αυτό συχνά προστίθεται πριν από την χορήγηση σε ποσότητα 30-40 mg/g αμινοξέος. Με αυτόν τον τρόπο, μειώνεται το pH του διαλύματος και μειώνεται ο κίνδυνος καταβύθισης του ασβεστίου και του φωσφόρου (Valentine and Puthoff, 2007).

2.7.3. Ανάγκες σε υδατάνθρακες

Η γλυκόζη αποτελεί την κύρια πηγή ενέργειας και τον μοναδικό παρεντερικό υδατάνθρακα. Στα νεογέννητα έχει το πλεονέκτημα ότι είναι άμεσα διαθέσιμη στον εγκέφαλο. Επίσης, αποτελεί την κύρια ενεργειακή πηγή του εμβρύου που μεταφέρεται από τη μητέρα στον πλακούντα. Η παροχή της γλυκόζης στο έμβρυο αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, επιτρέποντας την δημιουργία αποθεμάτων γλυκογόνου και λίπους στη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης. Στα υγιή νεογέννητα μωρά, η ορμονική και η μεταβολική προσαρμογή στην άμεση περιγεννητική περίοδο, εξασφαλίζει την επαρκή παροχή καυσίμου στον εγκέφαλο, καθώς και στα άλλα ζωτικά όργανα. Ωστόσο, στα πρόωρα νεογνά ο μηχανισμός ομοιόστασης της γλυκόζης είναι ακόμα ανώριμος τις πρώτες ημέρες ζωής και οι ανωμαλίες της ομοιόστασης της γλυκόζης είναι κοινές. Αυτά τα νεογνά, είναι συνεπώς επιρρεπή σε υπεργλυκαιμίες, καθώς και σε υπογλυκαιμίες (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

Είναι γενικά αποδεκτό ότι τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να διατηρούνται εντός των ακόλουθων ορίων:

- >40-45 mg/dL την πρώτη ημέρα της ζωής,
- >50 mg/dL και <200 mg/dL, ιδανικά <150-180 mg/dL μετά την πρώτη ημέρα της ζωής (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

Περίπου 4 mg/Kg/min (7 g/Kg/d) γλυκόζης διαπερνούν τον πλακούντα το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Ο ρυθμός παραγωγής γλυκόζης κυμαίνεται από 5,5 mg/Kg/min (8 g/Kg/d) σε υγιή νεογνά, έως 8 mg/Kg/min (11,5 g/Kg/d) σε πολύ χαμηλά βάρους γέννησης νεογνά (<1500 g). Συνεπώς, ένας αρχικός ρυθμός έγχυσης 4-7 mg/Kg/min είναι κατάλληλος για τα περισσότερα νεογνά.

Τα εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (<1000 g) μπορεί να χρειαστούν υψηλότερες τιμές, 8-10 mg/Kg/min, για να ταιριάξουν την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και να διατηρήσουν τις περιορισμένες αποθήκες υδατανθράκων τους (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

2.7.4. Ανάγκες σε λίπος

Τα λιπίδια καλύπτουν τις περισσότερες ενεργειακές ανάγκες των βρεφών. Επιπλέον, τα αποθέματα λίπους αποτελούν το κύριο ενεργειακό αποθεματικό κατά τη στιγμή της γέννησης. Ωστόσο, τα βρέφη με πολύ χαμηλό βάρος ή εξαιρετικά χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση έχουν πολύ περιορισμένα αποθέματα λίπους και κατά συνέπεια εξαρτώνται από τα παρεχόμενα από την εντερική και παρεντερική διατροφή (Koletzko et al., 2014).

Τα λιπίδια υπό μορφή γαλακτωμάτων αποτελούν ιδιαίτερα σημαντικά συστατικά στην νεογνική ΠΔ, λόγω της χαμηλής ωσμωτικότητας και του υψηλού ενεργειακού περιεχομένου ανά μονάδα όγκου. Η χορήγηση διαλύματος λίπους ή εντερικής διατροφής, βοηθάει στην πρόληψη της ανεπάρκειας των απαραίτητων λιπαρών οξέων η οποία εμφανίζεται συχνά μέσα σε 7 ημέρες από την γέννηση του νεογνού (Fusch et al., 2009).

Σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (<1500 g), πρόσφατα δεδομένα από μετα-αναλύσεις αναφέρουν πως η έναρξη της χορήγησης ενδοφλεβίων λιπιδικών γαλακτωμάτων εντός των πρώτων 2 ημερών της ζωής, κατά προτίμηση την πρώτη ημέρα, είναι ασφαλή και ανεκτά. Η έγκαιρη παροχή ενδοφλεβίως, λιπιδικών γαλακτωμάτων, δεν συσχετίστηκε με αυξημένη νοσηρότητα ή θνησιμότητα ή σημαντικά μακροπρόθεσμα επακόλουθα. Αντίθετα, υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν βελτιωμένα τα μακροπρόθεσμα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

Τα γαλακτώματα λιπιδίων που βασίζονται αποκλειστικά στη σόγια πρέπει να προτιμώνται έναντι αυτών που έχουν ως βάση τη σόγια ή μίγματα σογιελαίων/ηλιελαίων, επειδή μειώνουν τον κίνδυνο σήψης και προάγουν ευνοϊκότερο προφίλ LC-PUFA. Τα γαλακτώματα λιπιδίων που περιέχουν ιχθυέλαιο είναι δυνητικά χρήσιμα για να ευνοήσουν την καλύτερη κατάσταση του εικοσιδυοεξαενοϊκού οξέος (DHA) και έχουν καλύτερα αποτελέσματα για την υγεία. (Lapillonne et al., 2013b)

Σε νεογνά με ολική παρεντερική σίτιση, τα λιπίδια θα πρέπει να παρέχουν το 25-40% των μη πρωτεϊνικών θερμίδων. Για την αποφυγή ανεπάρκειας σε απαραίτητα λιπαρά οξέα, συστήνεται ελάχιστη παροχή λινελαϊκού οξέος 0,25 g/Kg/d σε πρόωρα νεογνά, και 0,1 g/Kg/d σε τελειόμηνα νεογνά ή και μεγαλύτερα παιδιά. Επίσης, συστήνεται παρεντερική χορήγηση 3-4 g/Kg/d (0,13-0,17 g/Kg/h) λιπιδίων σε πρόωρα νεογνά (American-Academy-of-Pediatrics, 1985). Σε περίπτωση που οι συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων στον ορό ή το πλάσμα υπερβαίνουν τα 250 mg/dL μετά από συνεχή έγχυση διαλύματος σε πρόωρα νεογνά, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της ποσότητας χορήγησης των λιπιδίων (Gargasz, 2012). Σε χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (<2500 g), τα λιπιδικά γαλακτώματα θα πρέπει να χορηγούνται όλο το 24ώρο με κυκλικό ρυθμό, με χορήγηση 0,5-1 g/Kg/d λιπιδίων την πρώτη ημέρα της ζωής και αυξάνοντας κατά 0,5 g/Kg/d, αν είναι ανεκτά, και φτάνοντας έως 3-4 g/Kg/d (Slicker and Vermilyea, 2009). Για τα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (<1500 g) συστήνεται ενδοφλεβίως χορήγηση λιπιδικού γαλακτώματος 1 g/Kg/d από την πρώτη ημέρα της ζωής και σταδιακή αύξηση κατά 0,5 g/Kg/d, αν αυτό είναι καλά ανεκτό και δεν προκαλείται υπετριγλυκεριδαιμία, με μέγιστη χορήγηση 3-3,5 g/Kg/d έως το τέλος της πρώτης εβδομάδας της ζωής. Δόση των 4 g/Kg/d ενδέχεται να χρησιμοποιείται περιστασιακά σε χρόνια άρρωστα νεογνά με υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις. Τέλος, σε πρόωρα νεογνά με υπερβολική νεογνική

υπερχολερυθριναιμία, συστήνεται περιορισμός χορήγησης λιπιδικού γαλακτώματος σε λιγότερο από 3 g/Kg/d, λόγω ανησυχίας πως τα λιπαρά οξέα μπορούν να εκτοπίσουν την χολερυθρίνη από τις θέσεις δέσμευσης της λευκωματίνης (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

➤ Καρνιτίνη

Η καρνιτίνη αποτελεί απαραίτητο μόριο για την εισαγωγή των μακράς αλύσου λιπαρών οξέων στον κύκλο του *Krebs* ώστε να πραγματοποιηθεί η οξείδωσή τους, και άρα, για την πρόληψη της υπερτριγλυκεριδαιμίας μέσω εκκαθάρισης του πλάσματος από ελεύθερα λιπαρά οξέα. Τα πρόωρα νεογνά παρουσιάζουν μειωμένη παραγωγή καρνιτίνης από λυσίνη. Η ανεπάρκεια καρνιτίνης έχει συσχετισθεί με χολόσταση και στεάτωση. Συνεπώς, είναι απαραίτητη η εξωγενής συμπληρωματική χορήγηση L-καρνιτίνης μέσω της ΠΔ σε ποσότητα 2-5 mg/Kg/d η οποία είναι παρόμοια με την πρόσληψη των βρεφών που θηλάζουν (Gargasz, 2012, Shulman and Phillips, 2003, Slicker and Vermilyea, 2009).

2.7.5. Ανάγκες σε υγρά

Η συνολική περιεκτικότητα νερού του σώματος (TBW) σχετίζεται με την ηλικία και μειώνεται από περίπου 90% σε ένα πρόωρο νεογνό ηλικίας 24 εβδομάδων, σε 75% σε ένα τελειόμηνο βρέφος. Η πρόσληψη σε υγρά ανά μονάδα βάρους (mL/Kg) στα νεογνένητα είναι υψηλότερη σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα παιδιά. Αυτό σχετίζεται με την αυξημένη παραγωγή ούρων λόγω της νεφρικής ανωριμότητας, της μειωμένης ικανότητας συμπύκνωσης των ούρων, και των αυξημένων ανεπαίσθητων απωλειών λόγω μεγαλύτερης επιφάνειας σώματος και ανωριμότητας του δέρματος. Αμέσως μετά την γέννηση, υπάρχει μία μεταβατική περίοδος <12 ωρών, έως και 3-5 ημερών, κατά την οποία η ισορροπία του ύδατος και των ηλεκτρολυτών μπορεί να διαταραχθεί σημαντικά ως αποτέλεσμα της διακοπής της τροφοδοσίας από τον πλακούντα, λόγω σημαντικής ανεπαίσθητης απώλειας υγρών και πολύ υψηλών απαιτήσεων για θερμορύθμιση, ειδικά στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης πρόωρα νεογνά (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

Η άμεση μεταγεννητική περίοδος χαρακτηρίζεται από μία αρχικά σχετική ολιγουρική φάση, ακολουθούμενη από μία διουρητική φάση που μπορεί να είναι κρίσιμη σε ασταθή νεογνά με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης. Σε αυτές τις πρώτες ώρες ζωής του νεογνού, θα πρέπει να επιτρέπεται η σύσπαση του εξωκυτταρικού διαμερίσματος των υγρών, διατηρώντας παράλληλα τον κανονικό όγκο του ενδοαγγειακού υγρού, την καρδιαγγειακή λειτουργία, και την ποσότητα ηλεκτρολυτών ορού και παραγόμενων ούρων. Η αποφυγή υπερφόρτωσης με υγρά την κρίσιμη αυτήν περίοδο μπορεί να είναι αναγκαία, καθώς περιορισμός λήψης υγρών, αποδείχθηκε πως μειώνει την αναπνευστική νοσηρότητα, την πιθανότητα ανοικτού αρτηριακού πόρου και ειδικότερα, την εμφάνιση βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας αργότερα. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με περιορισμό της χορήγησης υγρών και νατρίου, ακόμα και αν λόγω της υψηλής απώλειας ούρων και της υψηλής έκκρισης νατρίου στα ούρα, υπάρχει αρνητικό ισοζύγιο νατρίου. Κατά την μεταβατική αυτήν περίοδο, αναμένεται απώλεια βάρους η οποία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά μέσω αξιολόγησης του ισοζυγίου πρόσληψης υγρών και απωλειών, και την ποσότητα ηλεκτρολυτών στον ορό. Στην συνέχεια, στην προσαρμοστική περίοδο, αναμένεται αυτόνομη νεφρική ρύθμιση των υγρών και των ηλεκτρολυτών και μείωση της ποσότητας των ούρων μέσω αύξησης της ωσμωτικότητάς τους. Αυτή η προσαρμοστική περίοδος μπορεί να διαρκέσει 5-15 ημέρες στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά και στο τέλος αυτής, το αρχικό βάρος γέννησης θα επανέλθει (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

Κατά την αρχική μεταβατική αυτή φάση, συστήνεται πρόσληψη 60-100 mL/Kg/d υγρών αρχικά και σταδιακή αύξησή τους τις επόμενες ημέρες. Τα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης πρόωρα νεογνά, απαιτούν υψηλότερη πρόσληψη υγρών λόγω των αυξημένων απωλειών τους. Κατά την διάρκεια της περιόδου προσαρμογής και έπειτα, η συνολική πρόσληψη υγρών μπορεί να φτάσει τα 150 mL/Kg/d με ένα εύρος 140-160 mL/Kg/d. Τα εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (< 1000 g), μπορεί να χρειαστούν υψηλότερη πρόσληψη υγρών (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

2.7.6. Ανάγκες σε ηλεκτρολύτες και μέταλλα

➤ Νάτριο – Κάλιο – Χλώριο

Η συμπληρωματική χορήγηση νατρίου και καλίου συνήθως δεν απαιτείται σε περίπτωση πρώιμης παρεντερικής διατροφικής υποστήριξης στα πρόωρα νεογνά, επειδή η αρχική υψηλή ποσότητα εξωκυττάριου υγρού, πρέπει να μειωθεί μέσω της διούρησης νατρίου που εμφανίζεται στις 1-2 πρώτες ημέρες ζωής. Τα περισσότερα πρόωρα νεογνά (28 εβδομάδων ή λιγότερο), λαμβάνουν νάτριο και από άλλες πηγές όπως από τις μεταγγίσεις, τις αλατούχες εγχύσεις από την αρτηριακή γραμμή, από τις εκπλύσεις και τα φάρμακα. Σε αυτήν την φάση, στα εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, υπάρχει κίνδυνος αυξημένης απώλειας νερού παρά νατρίου με επακόλουθη υπερωσμωτική υπερνατριαιμία ή ανάπτυξης μη-ολιγουρικής υπερκαλιαιμίας λόγω της ανωριμότητας της άπω σωληναριακής λειτουργίας. Επομένως, η στενή παρακολούθηση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών στον ορό τις πρώτες ημέρες ζωής είναι υποχρεωτική, ακόμα και αν δεν χορηγούνται νάτριο και κάλιο μέσω της PN τις πρώτες 1-3 ημέρες. Η συμπληρωματική χορήγηση νατρίου και καλίου ξεκινάει σταδιακά βασιζόμενη στη μείωση των επιπέδων αυτών στον ορό, συνήθως, με την παύση της φάσης που παρατηρείται η αρχική απώλεια βάρους, αν και μπορεί να απαιτηθεί νωρίτερα (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

Το εύρος των απαιτήσεων ηλεκτρολυτών για τα πρόωρα νεογνά στην ΠΔ είναι 2-3 έως 5 mEq/Kg/d νατρίου, 1-3 mEq/Kg/d καλίου, και 2-3 mEq/Kg/d χλωρίου (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

Τα πρόωρα νεογνά που λαμβάνουν ΠΔ, εμφανίζουν συχνά μεταβολική οξέωση. Αυτή οφείλεται συχνά στις όξινες προσμίξεις αμινοξέων, στη νεφρική ανεπάρκεια, και στη μειωμένη νεφρική επαναρρόφηση του όξινου ανθρακικού άλατος. Η μεταβολική οξέωση μπορεί να διορθωθεί με συμπληρωματική προσθήκη 1-2 mEq/Kg/d οξικού άλατος στο διάλυμα της ΠΔ, σε μορφή άλατος νατρίου ή καλίου (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

➤ **Ασβέστιο – Φώσφορος – Μαγνήσιο**

Τα πρόωρα νεογνά διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπασβεστιαϊμίας και υποφωσφαταιμίας, δεδομένου ότι, το μεγαλύτερο μέρος μεταφοράς και αποθήκευσης ασβεστίου και φωσφόρου λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου της κύησης. Επίσης, τα ορμονικά συστήματα ελέγχου, όπως η παραθυρεοειδής ορμόνη και η βιταμίνη D, δεν

έχουν ωριμάσει ακόμα. Ανεπαρκής πρόσληψη ασβεστίου και φωσφόρου, μπορεί να οδηγήσει σε φτωχή οστική ορυκτοποίηση, που εκδηλώνεται με οστεοπενία λόγω προωρότητας που μπορεί, ακόμα, να οδηγήσει σε ραχίτιδα και κατάγματα. Επίσης, τα επίπεδα μαγνησίου σπάνια προσαρμόζονται, εκτός και αν το πρόωρο νεογνό έχει υψηλά επίπεδα μαγνησίου λόγω λήψης θεραπείας με μαγνήσιο της μητέρας πριν τον τοκετό ή λόγω επίμονης υπασβεσταιμίας οδηγούμενη δευτερογενώς από υπομαγνησαιμία (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

Τα πρόωρα νεογνά με ΠΔ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οστεοπενίας λόγω προωρότητας, δεδομένου των προβλημάτων διαλυτότητας των στοιχείων αυτών στο παρεντερικό διάλυμα, άρα οι κάλυψη των αναγκών ασβεστίου και φωσφόρου στα πρόωρα νεογνά με ΠΔ είναι πιο δύσκολο να επιτευχθεί. Με την χρήση, όμως, οργανικών παρασκευασμάτων, υπάρχει δυνατότητα χορήγησης υψηλότερων ποσοτήτων ασβεστίου και φωσφόρου. Η συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου στα πρόωρα νεογνά, θα πρέπει να ξεκινάει από την πρώτη ημέρα λόγω του κινδύνου πρόωρης υπασβεσταιμίας. Η συμπληρωματική χορήγηση φωσφόρου μπορεί να χρειαστεί να αναβληθεί για 1-2 ημέρες, λόγω της μειωμένης πειραματικής διήθησης και της χαμηλής αρχικής ικανότητα απέκκρισης νεφρικού φωσφόρου των πρόωρων νεογνών, που μπορεί να οδηγήσει σε φυσιολογικά ή και ελαφρώς αυξημένα επίπεδα φωσφόρου στον ορό, εντούτοις, θα πρέπει σύντομα να χορηγηθεί συμπληρωματική αγωγή φωσφόρου προκειμένου να αποφευχθεί η υποφωσφαταιμία (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

Είναι σημαντικό να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη διατήρηση ενός κατάλληλου λόγου ασβεστίου/φωσφόρου. Η συνιστώμενη πρόσληψη ανόργανων συστατικών για τα πρόωρα νεογνά σε ΠΔ είναι 60-100 mg/Kg/d (1,5-2,5 mmol/Kg/d) ασβεστίου, 50-80 mg/Kg/d (1,5-2,5 mmol/Kg/d) φωσφόρου και 6,5-10,5 mg/Kg/d (0,25-0,4 mmol/Kg/d) μαγνησίου. Αναλογική αύξηση της χορήγησης 80-100 mg/Kg/d ασβεστίου και 60-80 mg/Kg/d φωσφόρου έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της διατήρησης αυτών των στοιχείων στα πρόωρα νεογνά και την αύξηση του περιεχομένου των στοιχείων αυτών στα οστά κατά τη διάρκεια, και μετά το τέλος της ΠΔ (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015). Η επίτευξη των ποσοτήτων αυτών στο διάλυμα ΠΔ είναι τεχνικά δύσκολη και για αυτό, το 10% των πρόωρων νεογνών μπορεί να εμφανίσουν κατάγματα. Για τη μεγιστοποίηση της παροχής των στοιχείων αυτών, το ασβέστιο και ο φώσφορος απορροφώνται καλύτερα όταν χορηγούνται μαζί. Χορήγηση 1,7 mmol/dL ασβεστίου

και 2 mmol/dL φωσφόρου σε διάλυμα ΠΔ έδειξε να βελτιώνει την κατακράτηση τους και την οστική περιεκτικότητα σε αυτά τα στοιχεία, όταν χρησιμοποιούνται διαλύματα κυστεΐνης και TrophAmine. Ακόμη, παροχή ασβεστίου και φωσφόρου σε λόγο 1,3-1,7:1 κατά βάρος ή 1:1 μοριακά, με 25 IU βιταμίνης D, φαίνεται να παρέχει φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D στον ορό και ομοιόσταση ασβεστίου και φωσφόρου (Valentine and Puthoff, 2007, Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

2.7.7. Ανάγκες σε βιταμίνες και ιχνοστοιχεία

Σε σύγκριση με τα τελειόμηνα νεογνά, τα πρόωρα νεογνά χρειάζονται υψηλότερη πρόσληψη βιταμινών κι ιχνοστοιχείων λόγω των αυξημένων αναγκών τους για ανάπτυξη και των μεγαλύτερων απωλειών (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015). Όπως και με άλλα θρεπτικά συστατικά, τα πρόωρα νεογνά χάνουν την πρόσβαση σε πολλά θρεπτικά συστατικά τα οποία παρέχονται σε αυτά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης (Valentine and Puthoff, 2007). Η πρόσληψη των ιχνοστοιχείων συμβαίνει κυρίως κατά το 3^ο τρίμηνο της κύησης. Επομένως, τα πρόωρα νεογνά έχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας ιχνοστοιχείων λόγω των μειωμένων αποθεμάτων τους και της αυξημένης ανάγκης για ταχεία ανάπτυξη (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

➤ Ψευδάργυρος – Σελήνιο – Σίδηρος

Πιθανότατα, τα μόνα ιχνοστοιχεία που θα πρέπει να χορηγούνται σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης πρόωρα νεογνά (<1500 g) από την πρώτη κιόλας ημέρα ζωής που το πρόωρο νεογνό ξεκινάει ΠΔ, είναι ο ψευδάργυρος και το σελήνιο. Η συμπληρωματική χορήγηση άλλων ιχνοστοιχείων, είναι πιθανά μη απαραίτητη τις πρώτες 2 εβδομάδες, αν και συνήθως χορηγείται διάλυμα ιχνοστοιχείων (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

Η συγκέντρωση ψευδαργύρου στον ορό, έχει αρνητική συσχέτιση με το βάρος γέννησης, ωστόσο, το βάρος γέννησης ανταποκρίνεται σε αυξημένη παρεντερική λήψη ψευδαργύρου. Πρόωρα νεογνά με νεκρωτική εντεροκολίτιδα, ειδικά αυτά που φέρουν ειλεοστομία μετά από

κολεκτομή, χρειάζονται συμπληρωματική χορήγηση ψευδαργύρου (Valentine and Puthoff, 2007, Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

Το σεληνίο είναι σημαντικό για τα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης πρόωρα νεογνά (<1500 g), διότι αποτελεί συστατικό της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης. Συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης πρόωρα νεογνά, πρέπει να παρέχεται πιθανότατα από την πρώτη κιόλας μέρα ζωής του νεογνού, και σε υψηλότερες δόσεις από αυτές που σήμερα χορηγούνται. Η συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου συσχετίζεται με σημαντική μείωση των επεισοδίων σηψαιμίας, άλλα δεν υπάρχει συσχέτιση με τη βελτίωση της επιβίωσης, τη μείωση της νεογνικής χρόνιας πνευμονοπάθειας ή της ρετινοπάθειας λόγω προωρότητας. Τέλος, η πρόσληψη σεληνίου θα πρέπει να μειώνεται σε πρόωρα νεογνά με νεφρική δυσλειτουργία, επειδή το σεληνίο απεκκρίνεται στους νεφρούς (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

Συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου δεν είναι απαραίτητη κατά τις πρώτες εβδομάδες, ειδικά στα πρόωρα νεογνά που έχουν μεταγγισθεί. Ο σίδηρος δεν θα πρέπει να προστίθεται συνήθως σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης πρόωρα νεογνά με πρώιμη ΠΔ, λόγω της ανησυχίας σχετικά με την συμβολή του στο οξειδωτικό στρες. Μετέπειτα, συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου, τουλάχιστον μία δόση συντήρησης, είναι απαραίτητη και σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων αιματολογικών δεικτών του σιδήρου και μείωση της συχνότητας ανεπάρκειας σε σίδηρο. Η εντερική οδός προτιμάται για την συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου και τα περισσότερα πρόωρα νεογνά, βρίσκονται ήδη σε εντερική σίτιση όταν απαιτείται συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να αποδεικνύουν την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης σιδήρου στην ανάπτυξη και στην νευροανάπτυξη (Riskin A Fau - Hartman et al., 2015).

Μακρο- & μικροσυστατικά	Παρεντερικές ανάγκες
Ενέργεια (Kcal/Kg)	80-90
Υδατάνθρακες (g/Kg)	16
Πρωτεΐνη (g/Kg)	3-4*
Λίπος (g/Kg)	3-4
Νάτριο (mEq/Kg)	3-4*

Κάλιο (mEq/Kg)	2-4
Ασβέστιο (mg/Kg)	80-120
Φώσφορος (mg/Kg)	60-90
Μαγνήσιο (mg/Kg)	9-10
Σίδηρος (μg/Kg)	65
Ψευδάργυρος (μg/Kg)	350-450*
Βιταμίνη Α (IU/Kg)	500
Βιταμίνη D (IU/Kg)	160
Βιταμίνη Ε (IU/Kg)	2,8
Βιταμίνη Κ (IU/Kg)	80
Βιταμίνη Β1 (mg/Kg)	350
Βιταμίνη Β2 (mg/Kg)	150
Νιασίνη (NE/Kg)	6,8
Βιταμίνη Β12 (μg/Kg)	0,4
Βιταμίνη C (mg/Kg)	32
* Η ειλεοστομία, οι χειρουργικές διαφυγές, οι θωρακικοί σωλήνες μπορούν να αυξήσουν τις απώλειες και συνεπώς μπορεί να χρειαστεί αύξηση της πρόσληψης	

Πίνακας 4: Διατροφικές ανάγκες υψηλού κινδύνου πρόωρων νεογνών (Valentine and Puthoff, 2007)

3. Λιπαρά οξέα

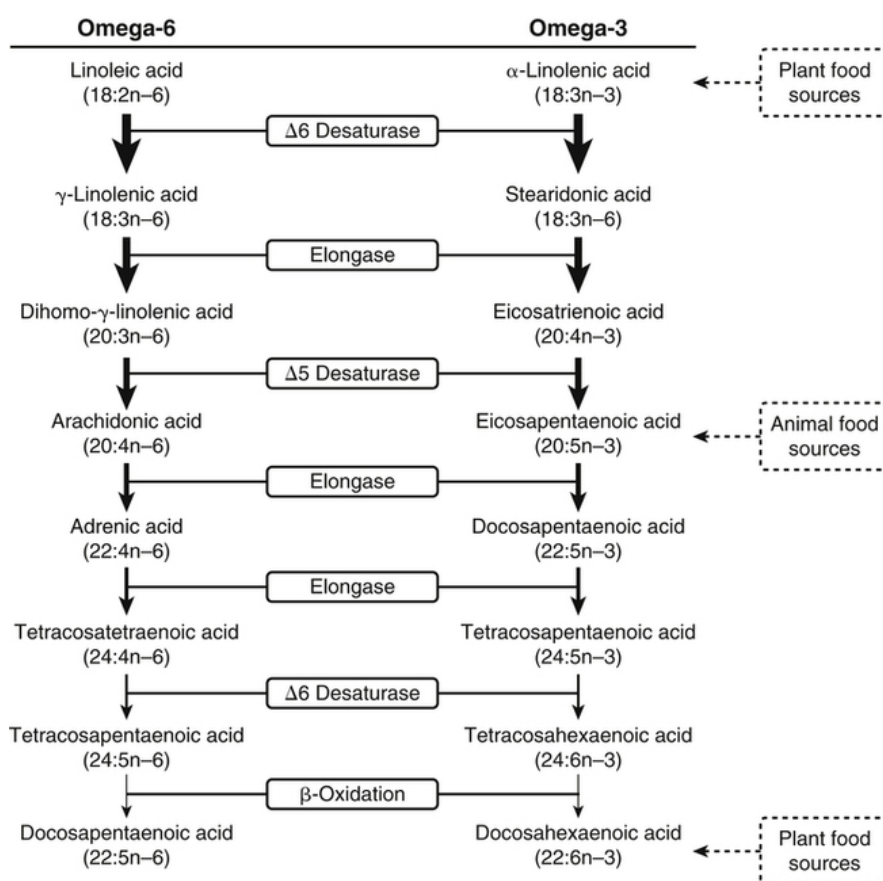
3.1. Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

3.1.1. Μεταβολισμός

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA), περιέχουν δύο ή περισσότερους διπλούς δεσμούς. Με βάση την τοποθεσία του τελευταίου διπλού δεσμού σε σχέση με το τελικό μεθυλικό άκρο του μορίου ταξινομούνται σε δύο οικογένειες, τα ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα (Wall et al., 2010). Εκτελούν λειτουργίες ζωτικής σημασίας στις βιολογικές μεμβράνες και συμμετέχουν στον κυτταρικό μεταβολισμό, αφού αποτελούν πρόδρομες ουσίες των ρυθμιστικών λιπιδίων.

Ορισμένες λειτουργίες εκτελούνται είτε από τα ω -3 είτε από τα ω -6 λιπαρά οξέα, επομένως, τα λιπαρά οξέα της μίας οικογένειας δεν μπορούν να υποκαταστήσουν τα λιπαρά οξέα της άλλης (Calder, 2006).

Το λινελαϊκό οξύ (LA) και το α -λινολενικό οξύ (ALA) αποτελούν τα απλούστερα μέλη των ω -6 και ω -3 λιπαρών οξέων αντίστοιχα. Θεωρούνται απαραίτητα, καθώς δεν μπορούν να συντεθούν στον ανθρώπινο οργανισμό. Τα λιπαρά αυτά οξέα μπορούν, αφού επιμηκυνθούν κι αποκορευτούν μετά από μία σειρά ενζυμικών αντιδράσεων, μετατρέπονται σε περισσότερο φυσιολογικές δραστικές ενώσεις, όπως είναι το αραχιδονικό (AA), το εικοσιπενταενοϊκό (EPA) και το εικοσιδυοεξαενοϊκό οξύ (DHA) (Engler and Engler, 2006).



Εικόνα 1: Οδοί μετατροπής των απαραίτητων ω -3 και ω -6 PUFA 18 ατόμων C στα επιμηκυνμένα και περισσότερο ακόρεστα προϊόντα τους σε ιστούς θηλαστικών (Orr et al., 2017)

Τα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου που προκύπτουν από το μεταβολισμό των PUFA (LC-PUFA) αποτελούν σημαντικά συστατικά των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών κι επιδρούν σε λειτουργίες όπως η ιοντική μεταφορά, η ενζυμική δραστηριότητα, το ηλεκτρικό δυναμικό, η

γονιδιακή έκφραση και η πρόσδεση υποδοχέων. Επίσης, αποτελούν πρόδρομα μόρια των εικοσανοειδών, τοπικών μεταβολιτών οι οποίοι ρυθμίζουν τον αγγειακό τόνο, τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και τη φλεγμονώδη απόκριση (Ruxton et al., 2005).

Το LA (C18:2ω6) είναι το πρόδρομο μόριο των ω-6 λιπαρών οξέων και θεωρείται το πρωταρχικά απαραίτητο λιπαρό οξύ. Μετατρέπεται αρχικά σε γ-λινολενικό οξύ (GLA, C18:3ω6) κι έπειτα σε AA (C20:4ω6) (Simopoulos, 2000). Κύριες πηγές του LA αποτελούν τα φυτικά έλαια όπως το ηλιέλαιο, το καλαμποκέλαιο και το σογιέλαιο. Σπανίως παρουσιάζεται διατροφική ανεπάρκεια, ενώ τα συμπτώματα αυτής εμφανίζονται στο δέρμα (Hu et al., 2001).

Το ALA (C18:3ω3) είναι το πρόδρομο μόριο των ω-3 λιπαρών οξέων. Είναι το κύριο λιπαρό οξύ των μεμβρανών των πράσινων φυτών. Διατροφικές πηγές αποτελούν ορισμένα φυτικά τρόφιμα, όπως τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, τα φυτικά έλαια όπως το λινέλαιο και το σογιέλαιο, καθώς και ορισμένοι ξηροί καρποί όπως τα καρύδια (Ruxton et al., 2005). Το ALA μετατρέπεται στον οργανισμό σε EPA (C20:5ω3) και με περαιτέρω επιμήκυνση και αποκορεσμό σε DHA (C22:6ω3) (Simopoulos, 2000). Ωστόσο στον άνθρωπο οι μετατροπές αυτές γίνονται σε πολύ χαμηλό βαθμό (Plourde and Cunnane, 2007). Έτσι, τα δύο αυτά λιπαρά οξέα μπορούν να προσληφθούν απευθείας από τη δίαιτα, παρακάμπτοντας το μεταβολισμό του ALA, κυρίως μέσω της κατανάλωσης ψαριών κι ιχθυελαίων (Engler and Engler, 2006).

Σε γενικές γραμμές το DHA είναι ένα σημαντικό δομικό συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών, ενώ το EPA είναι κυρίως ένα πρόδρομο μόριο των εικοσανοειδών και βρίσκεται κανονικά σε πολύ μικρότερη αφθονία στους ιστούς σε σύγκριση με το DHA. Επιπλέον αλληλομετατρέπονται μεταβολικά (Smit et al., 2004).

➤ **Εικοσατριενοϊκό οξύ**

Το 5,8,11-εικοσατριενοϊκό οξύ (mead acid, C20:3ω9) είναι ένα ω-9 λιπαρό οξύ. Παραδοσιακά, αποτελούσε δείκτη ανεπάρκειας λιπαρών οξέων, καθώς είναι παρόν μόνο σε μικρές ποσότητες στο πλάσμα υγιών παιδιών και ενηλίκων, αλλά βρίσκεται σε σημαντικές ποσότητες στα λιπίδια του πλάσματος του αίματος του ομφάλιου λώρου και σε περιπτώσεις ανεπάρκειας των

απαραίτητων λιπαρών οξέων, όπου η σύνθεση του από ελαϊκό οξύ ενισχύεται (Berghaus et al., 1998, Rump et al., 2001).

Τα ω-3, ω-6 και ω-9 λιπαρά οξέα ανταγωνίζονται για τα ίδια ένζυμα αποκορεσμού, τα οποία δείχνουν προτίμηση για τις διαφορετικές σειρές των λιπαρών οξέων με την ακόλουθη σειρά: ω-3 > ω-6 > ω-9. Κατά συνέπεια, η σύνθεση του ω-9 mead acid αυξάνει μόνο όταν διαιτητική πρόσληψη των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων είναι πολύ χαμηλή (Smit et al., 2004).

Γενικότερα, εάν τα απαραίτητα PUFA που είναι διαθέσιμα δεν καλύπτουν τις βασικές απαιτήσεις του οργανισμού σε αυτά, το σώμα αρχίζει να συνθέτει ορισμένα λιπαρά οξέα που δύσκολα θα απαντώνταν στον οργανισμό, αν τα PUFA επαρκούσαν. Ως εκ τούτου, αυτά τα λιπαρά οξέα μπορεί να είναι δείκτες της κατάστασης των απαραίτητων PUFA. Ο πιο γνωστός δείκτης είναι το mead acid. Η σύνθεση αυτού του λιπαρού οξέος προωθείται αν υπάρχουν ανεπαρκείς συγκεντρώσεις των LA και ALA. Επειδή τα LC-PUFA αναστέλλουν τη σύνθεση του mead acid, η παρουσία του δηλώνει μια γενική έλλειψη όλων των απαραίτητων PUFA (Hornstra, 2000).

Ωστόσο, άλλες μελέτες πρότειναν ότι τα υψηλά επίπεδα mead acid σε νεογνά δεν υποδεικνύουν απαραίτητα ανεπάρκεια στα απαραίτητα λιπαρά οξέα. Σε σύγκριση με τους ενήλικες, τα νεογνά έχουν σχετικά υψηλές τιμές του λιπαρού αυτού οξέος στο αίμα τους (0,5% των μητρικών φωσφολιπιδίων του αίματος), προφανώς επειδή ο σχηματισμός του mead acid δεν καταστέλλεται από τα χαμηλά ποσά των LA και ALA στο αίμα του ομφάλιου λώρου και των ιστών. Ομοίως, οι υψηλότερες τιμές Mead λιπαρών οξέων φαίνεται να προκαλούνται από την υψηλότερη παροχή ελαϊκού οξέος και χαμηλότερη παροχή LA με αποτέλεσμα να διευκολύνεται τη μετατροπή του ελαϊκού οξέος προς mead acid, και δεν δείχνουν ουσιαστική ανεπάρκεια λιπαρών οξέων (Gobel et al., 2003).

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα αυξημένα επίπεδα mead acid δείχνουν ανεπάρκεια των απαραίτητων λιπαρών οξέων μόνο όταν το AA είναι μειωμένο στις μεμβράνες (Crawford et al., 2003). Ο πιο δημοφιλής δείκτης ανεπάρκειας των λιπαρών οξέων αποτελεί ο δείκτης Holman (Holman Index) που είναι ο λόγος του mead acid προς το AA του πλάσματος. Τιμές του

μεγαλύτερες από 0,2 είναι γενικά ενδεικτικές ανεπάρκειας των απαραίτητων λιπαρών οξέων σε ανθρώπους (Crawford et al., 2003, Holman, 1960).

➤ Λόγος ω-6/ω-3

Σύμφωνα με τα στοιχεία που προέρχονται από διάφορες μελέτες, ο άνθρωπος φαίνεται πως εξελίχθηκε προσλαμβάνοντας μια δίαιτα με λόγο ω-6 προς ω-3 PUFA κοντά στο 1 (Simopoulos, 2002). Στις αναπτυγμένες κοινωνίες σήμερα ο παραπάνω λόγος υπολογίζεται ότι κυμαίνεται μεταξύ 15/1 και 16,7/1 λόγω υψηλότερης πρόσληψης ω-6 και χαμηλότερης πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων. Έχει θεωρηθεί πως αυτή η «ανισορροπία» συμβάλλει στη παθογένεια πολλών ασθενειών, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο καρκίνος και οι φλεγμονώδεις αυτοάνοσες ασθένειες (Simopoulos, 2006). Η αναλογία της πρόσληψης των δύο οικογενειών των PUFA θεωρείται σημαντικός παράγοντας καλής υγείας και φυσιολογικής ανάπτυξης, καθορίζει τη σύστασή τους στους ιστούς και την ικανότητά τους να εκτελούν τις επιμέρους λειτουργίες τους, καθώς η σύσταση των PUFA των κυτταρικών μεμβρανών εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη διατροφική τους πρόσληψη. Ανασκόπηση του ρόλου των ω-3 PUFA έχει δείξει ότι το EPA και το DHA που προσλαμβάνονται με τα ψάρια και τα ιχθυέλαια αντικαθιστούν τα ω-6 PUFA, με κύριο το AA, στις μεμβράνες όλων σχεδόν των κυττάρων (Simopoulos, 1991).

Όταν το EPA και το DHA δεν προσλαμβάνονται προσχηματισμένα μέσω ιχθυελαίων ή συμπληρωμάτων, ο λόγος της διατροφικής πρόσληψης ω-6/ω-3 PUFA καθορίζεται κυρίως από την αναλογία του LA προς ALA (Stanley et al., 2007). Εφόσον τα δύο τελευταία οξέα ασκούν διαφορετικές επιδράσεις κι ανταγωνίζονται για ένζυμα κοινά στις μεταβολικές τους πορείες, η σχέση του λόγου ω-6/ω-3 με την καλή υγεία και φυσιολογική ανάπτυξη εξαρτάται από την ανταγωνιστική τους μετατροπή σε λιπαρά οξέα μακρότερης αλύσου μέσω μιας σειράς αντιδράσεων αποκορεσμού κι επιμήκυνσης. Η σχέση ανάμεσα στη διατροφική πρόσληψη του ALA με τα επίπεδα του EPA των κυτταρικών μεμβρανών παρουσιάζει θετική και γραμμική συσχέτιση. Ωστόσο, επηρεάζεται από παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, αλλά κι από την πρόσληψη του LA (Burdge and Calder, 2005b, Burdge and Calder, 2005a). Συνεπώς, ο λόγος ω-6/ω-3 παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τις φυσιολογικές επιδράσεις του LA και ALA και για την μετατροπή του τελευταίου σε EPA (Griffin, 2008).

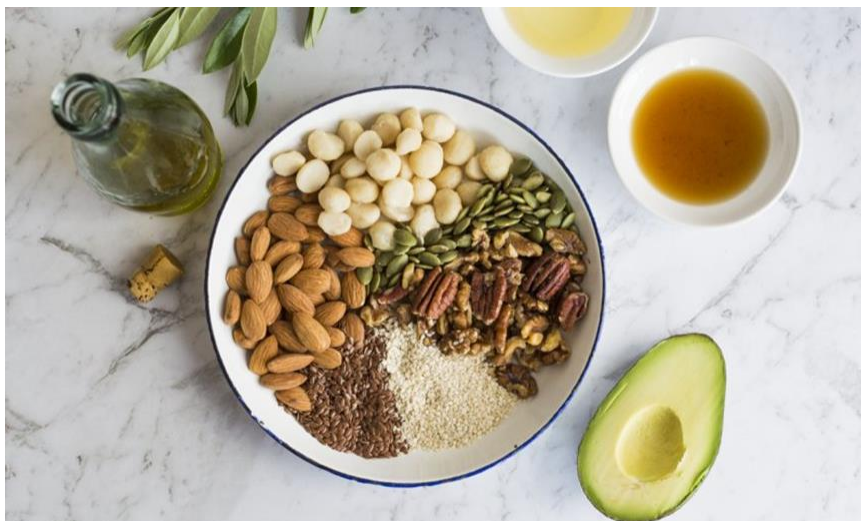
Η μείωση της απόλυτης ποσότητας του LA προκαλεί αύξηση της μετατροπής του ALA σε EPA, ενώ αντίθετα η αύξηση της πρόσληψης α-λινολενικού οξέος μειώνει την ποσοστιαία μετατροπή αλλά ταυτόχρονα διευκολύνει τη μετατροπή του EPA σε DHA. Η μείωση της πρόσληψης λινελαϊκού οξέος είναι πιο αποτελεσματικός τρόπος αύξησης της σύνθεσης του EPA από το α-λινολενικό οξύ, από ότι η αύξηση της πρόσληψης του α-λινολενικού οξέος. Παράλληλα, η αύξηση της πρόσληψης του α-λινολενικού οξέος προωθεί τη μεταγωγή του EPA σε DHA (Goyens et al., 2006).

3.1.2. PUFA και βρεφική ηλικία

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στην ποιότητα της διατροφικής πρόσληψης λιπιδίων στην πρώιμη ζωή ως βασικό καθοριστικό παράγοντα για τη βρεφική ανάπτυξη και τη μακροπρόθεσμη υγεία. Τα LC-PUFA παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον δεδομένου ότι τα ω-3 και ω-6 LC-PUFA είναι κρίσιμα για την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος και ιδιαίτερα για την ωρίμανση του αμφιβληστροειδή χιτώνα και του οπτικού φλοιού. Σημειώνεται ότι τα περισσότερα LC-PUFA του εγκεφάλου συσσωρεύονται κατά τη διάρκεια της φάσης της ταχείας ανάπτυξης του εγκεφάλου κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης και τα πρώτα δύο χρόνια μετά τη γέννηση. Η αλλοιωμένη ανάπτυξη του νευρικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνιες επιδράσεις που υπερβαίνουν την περίοδο της διατροφικής ανεπάρκειας (Koletzko et al., 2014).

Επιπλέον, τα LC-PUFA έχουν επίσης σημαντικές τροποποιητικές επιδράσεις στις αναπτυξιακές διεργασίες που επηρεάζουν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα υγείας που σχετίζονται με την ανάπτυξη, τη σύνθεση του σώματος, την ανοσολογικές αλλεργικές αντιδράσεις και την επικράτηση των χρόνιων ασθενειών που σχετίζονται με τη διατροφή στην μετέπειτα ζωή (Koletzko et al., 2014).

3.2. Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα



Εικόνα 2: Διαιτητικές πηγές MUFA (HealthFoundation.org)

Τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA) περιέχουν έναν διπλό δεσμό στην ανθρακική αλυσίδα. Κύρια λιπαρά οξέα της ομάδας αυτής είναι το ελαϊκό οξύ (C18:1ω9), το παλμιτελαϊκό οξύ (C18:1ω7), καθώς και τα μονοακόρεστα C20:1ω9 και C22:1ω9 των ιχθυελαίων. Κύριες

διαιτητικές πηγές αποτελούν οι φυτικές τροφές, όπως είναι για παράδειγμα οι ξηροί καρποί και το αβοκάντο. Το ελαιόλαδο αποτελείται κυρίως από MUFA, ενώ άλλα φυτικά έλαια όπως το σησαμέλαιο και το καλαμποκέλαιο αποτελούν επίσης πηγή πρόσληψης. Το ελαϊκό οξύ δε θεωρείται απαραίτητο καθώς πιστεύεται ότι ο ανθρώπινος οργανισμός μπορεί να συνθέσει άφθονες ποσότητές του. Απόδειξη αυτού αποτελεί το γεγονός ότι το ελαϊκό οξύ κυριαρχεί στους ανθρώπινους ιστούς και κυρίως στο λιπώδη ιστό (Schaefer, 2002).

3.3. Κορεσμένα λιπαρά οξέα

Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFA) περιέχουν μόνο απλούς δεσμούς μεταξύ των ατόμων άνθρακα. Το επικρατέστερο κορεσμένο λιπαρό οξύ της διατροφής είναι το παλμιτικό (C16:0) και ακολουθούν κατά σειρά αφθονίας το στεατικό (C18:0), το μυριστικό (C14:0) και το λαυρικό οξύ (C12:0). Διαιτητικές πηγές SFA αποτελούν τα λιπαρά κρέατα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα, όπως το πλήρες γάλα, το σκληρό τυρί, το βούτυρο και η κρέμα γάλακτος, τα τροπικά έλαια όπως το έλαιο καρύδας και το φοινικέλαιο, τα πλήρως υδρογονωμένα φυτικά έλαια, ο κρόκος αυγών και τα τρόφιμα που περιέχουν «κρυμμένο λίπος» όπως τα ζαχαρωτά και τα κέικ (USDA, 2015).

3.4. *Trans* λιπαρά οξέα

Τα *trans* λιπαρά οξέα είναι ακόρεστα λιπαρά οξέα με τουλάχιστον ένα διπλό δεσμό σε *trans* διάταξη. Σχηματίζονται κατά κύριο λόγο με μερική υδρογόνωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, μια διαδικασία που μετατρέπει τα υγρά φυτικά έλαια σε ημιστερεά λίπη (π.χ. μαργαρίνες). Χρησιμοποιούνται στη μαγειρική αλλά και σε βιομηχανικές διαδικασίες, συνεπώς κύριες διαιτητικές πηγές των *trans* λιπαρών οξέων αποτελούν τα προϊόντα αρτοποιίας, τα επεξεργασμένα τρόφιμα και μαργαρίνες πλούσιες σε υδρογονωμένα λίπη και έλαια. Τα *trans* λιπαρά οξέα μπορούν να εντοπιστούν στους περισσότερους ιστούς του σώματος, όταν προσλαμβάνονται από τη διατροφή. Κύριος αντιπρόσωπος είναι το ελαϊδικό οξύ (*trans* C18:1ω9) το οποίο σχηματίζεται από το ελαϊκό οξύ (*cis* C18:1ω9) (ASCN/AIN, 1996)

3.5. Λιπαρά οξέα στο πλάσμα νεογνών

Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα λιπαρών οξέων στα φωσφολιποειδή του πλάσματος των νεογνών:

- Ηλικία Γέννησης
- Βάρος Γέννησης
- Τα επίπεδα λιπαρών οξέων της μητέρας
- Πιθανός παράγοντας το φύλο του παιδιού (Rump et al., 2001)

Το έμβρυο φαίνεται να προσλαμβάνει τα λιπαρά οξέα που χρειάζεται μέσω ενός συνδυασμού *de novo* σύνθεσης λιπαρών οξέων, μέσω μιας παθητικής διαπλακουντιακής μεταφοράς μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων και μιας εκλεκτικής μεταφοράς μέσω του πλακούντα από τη μητέρα στο έμβρυο ορισμένων λιπαρών οξέων, όπως τα LC-PUFA. Το έμβρυο δε μπορεί να συνθέσει τα απαραίτητα λιπαρά οξέα και εξαρτάται από την παροχή τους από τη μητέρα (Berghaus et al., 1998).

Τα λιπίδια μεταφέρονται στον πλακούντα για να ικανοποιηθούν οι ανάγκες του εμβρύου, συμπεριλαμβανομένων των λιπαρών οξέων LA και του ALA. Ο πλακούντας ευνοεί επιλεκτικά τη μεταφορά των λιπαρών οξέων ARA και DHA σε όλα τα στάδια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ανάλυση απόδοσης ιστού εμβρυϊκής αυτοψίας εκτιμά την ενδομήτρια αύξηση των LC-PUFA και δείχνει ότι η συσσώρευση LC-PUFA δεν είναι γραμμική κατά τη διάρκεια του

τελευταίου τριμήνου. Οι πρόσφατες εκτιμήσεις δείχνουν ότι τα ποσοστά αύξησης του εμβρύου είναι χαμηλότερα από τα εκτιμώμενα στο παρελθόν: η μεταφορά για τα ARA και DHA αντίστοιχα εκτιμήθηκε στα 26,4 και 9,5 mg/kg/d μεταξύ 25 και 35 εβδομάδων κύησης και στα 31,6 και 13,8 mg/kg/d μεταξύ 35 και 40 εβδομάδων κύησης. Στα τελειόμηνα νεογνά, τα περισσότερα ARA και DHA αποθηκεύονται στον λιπώδη ιστό (44 και 50%, αντίστοιχα), σημαντικές ποσότητες ARA βρίσκονται στον σκελετικό μυ (40%) και στον εγκέφαλο (11%). Για το DHA, ο εγκέφαλος (23%) και ο σκελετικός μυς (21%) αντιπροσωπεύουν τις πιο σχετικές ομάδες ιστών (Kuipers et al., 2012).

Η θέση του λιπαρού οξέος στα τριγλυκερίδια μπορεί να επηρεάσει την πεπτικότητα και το μεταβολισμό, διότι κατά τη διάρκεια της πέψης οι γαστρικές και παγκρεατικές λιπάσες προτιμούν να απελευθερώνουν τα λιπαρά οξέα στις θέσεις sn-1 και sn-3 στο εγγύς έντερο. Το λιπαρό οξύ που υπάρχει στη θέση sn-2 παραμένει έτσι μέσα σε ένα μονογλυκερίδιο, το οποίο στη συνέχεια μπορεί να απορροφηθεί πιο εύκολα (Carnielli et al., 1995).

Το παλμιτικό οξύ βρίσκεται στη θέση sn-2 στο μητρικό γάλα εξασφαλίζει μέγιστο εντερικό συντελεστή απορρόφησης. Η χρήση δομημένων λιπιδίων (συνθετικό β-παλμιτικό) αυξάνει την απορρόφηση λίπους και μετάλλων των πρόωρων βρεφών και μπορεί να προσφέρει οφέλη για την υγεία, όπως βελτίωση της ανάπτυξης, ρύθμιση μικροβιακού πληθυσμού και πιθανά ανοσοποιητικά οφέλη (Carnielli et al., 1995).

Στο μητρικό γάλα, τα LC-PUFA είναι κυρίως τριγλυκερίδια εστεροποιημένα στις θέσεις sn-2 και sn-3 και μπορούν να είναι μέρος του κλάσματος φωσφολιπιδίων (Straarup et al., 2006).

Τα LC-PUFA από ιχθυέλαια προστίθενται ως τριγλυκερίδια στο μίγμα λίπους παρασκευασμάτων για πρόωρα βρέφη. Το DHA σε φυτικά έλαια έχει αδύναμη θέση εξειδίκευσης και περιέχει ίσες ποσότητες DHA στις θέσεις sn-1, sn-2 και sn-3, σε αντίθεση με τα τριγλυκερίδια DHA που υπάρχουν στο μητρικό γάλα. Αυτές οι χημικές διαφορές μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση του DHA που προέρχεται από πηγές φυτικών. Αντίθετα, τα ιχθυέλαια παρέχουν DHA με έναν δεσμό που βρίσκεται στη θέση sn-2, γεγονός που βελτιώνει την απορρόφησή του. Περιέχουν,

επίσης, EPA, το οποίο απορροφάται καλά αλλά δεν έχει αποδειχθεί ακόμη ότι είναι ασφαλές σε πρόωρα βρέφη όταν παρέχεται σε μεγάλη ποσότητα (Lapillonne et al., 2013a).

Τα επίπεδα των PUFA στο πλάσμα των πρόωρων νεογνών είναι σημαντικά χαμηλότερα από εκείνα των τελειόμηνων νεογνών. Αυτό συμβαίνει κυρίως στα επίπεδα DHA, επειδή στα νεογνά τα επίπεδα DHA συσχετίζονται θετικά με το βάρος γέννησης, το μήκος γέννησης και την περιφέρεια της κεφαλής. Επομένως, ένα πρόωρο νεογνό παρουσιάζει εύκολα χαμηλά επίπεδα DHA. Στα τελειόμηνα νεογνά, η κατανάλωση μητρικού LA συσχετίζεται αρνητικά με την περιφέρεια κεφαλής του νεογνού. Αυτό υποδηλώνει ότι η αναλογία των n-3 σε n-6 PUFA στη μητρική διατροφή πρέπει να αυξηθεί. Η κατανάλωση *trans* ακόρεστων λιπαρών οξέων φάνηκε να σχετίζεται με χαμηλότερη κατάσταση μητρικής και νεογνικής PUFA (Hornstra, 2000).

Συνολικά, η εξωγενής παροχή DHA και, σε μικρότερο βαθμό, του ARA είναι κρίσιμη για τα πρόωρα βρέφη. Ωστόσο, και τα δύο λιπαρά οξέα είναι απαραίτητα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά σε πρόωρα βρέφη (Lapillonne et al., 2013b).

Η κατάσταση LC-PUFA των πρόωρων βρεφών εξαρτάται από:

- την ποσότητα των LC-PUFA που παρέχεται εξωγενώς,
- την εντερική απορρόφηση και
- την ικανότητα του πρόωρου βρέφους να συνθέσει τα επιμήκη προϊόντα των μητρικών λιπαρών οξέων των LA και ALA, δηλαδή τα AA, EPA και DHA (Lapillonne et al., 2013b).

Μεθοδολογία

1. Σκοπός

Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι η διερεύνηση της ευεργετικής δράσης ΠΔ πλούσιας σε ω-3 λιπαρά οξέα, όταν αυτή χορηγηθεί σε πρόωρα νεογνά και η συσχέτισή της με μεταβολές στις τιμές των διαφόρων λιπαρών οξέων στο πλάσμα των νεογνών.

Η παρέμβαση έγινε σε δύο ομάδες μελέτης: την ομάδα ελέγχου με πρόωρα νεογνά στα οποία χορηγήθηκε ΠΔ *Intralipid 20%* (INTRA) και την ομάδα παρέμβασης με πρόωρα νεογνά στα οποία χορηγήθηκε ΠΔ *SMOFlipid 200 mg/mL* (SMOF). Ειδικότερα, μελετήθηκε το κατά πόσο, και εάν υπήρξαν μεταβολές στις τιμές αυτών από τη χρονική περίοδο 0, όπου δεν λάμβαναν παρεντερική σίτιση έως τη χρονική στιγμή 20, δηλαδή την εικοστή ημέρα λήψης παρεντερικού διαλύματος.

Επομένως, γίνεται διερεύνηση της ευεργετικής δράσης της ΠΔ γενικά, μέσω συσχέτισης αυτής με το προφίλ λιπαρών οξέων των νεογνών πριν και μετά την παρέμβαση, αλλά και ειδικά, συγκρίνοντας την επίδραση των δύο σκευασμάτων.

2. Περιγραφικά χαρακτηριστικά

2.1. Αιμοληψία

Οι αιμοληψίες καθώς και η χορήγηση παρεντερικής σίτισης πραγματοποιήθηκαν στο ΙΑΣΩ Μαιευτήριο, Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική υπό την καθοδήγηση της κλινικής φαρμακοποιού και επιστημονικού συμβούλου παρεντερικών διαλυμάτων, Δρ. Μαρίας Σκουρολιάκου, Επίκουρης Καθηγήτριας.



Εικόνα 3: Λήψη αίματος από την πτέρνα νεογνού

Οι μετρήσεις των λιπαρών οξέων έγιναν σε δείγμα πλάσματος των νεογνών με την μέθοδο της αέριας χρωματογραφίας. Τα δείγματα είχαν χωριστεί σε δύο κύριες κατηγορίες (INTRA και SMOF), ανάλογα τον τύπο παρεντερικής σίτισης που λάμβαναν, και σε δύο υποκατηγορίες (0 και 20) όπου 0 ήταν η πρώτη λήψη αίματος πριν από τη λήψη ΠΔ και 20 η δεύτερη λήψη αίματος, την εικοστή ημέρα καθημερινής χορήγησης ΠΔ. Η ταυτότητα των δειγμάτων παρέμενε κρυφή για τους αναλυτές κατά τη διάρκεια των αναλύσεων και της επεξεργασίας των αποτελεσμάτων.

2.2. Χαρακτηριστικά δείγματος

Το δείγμα αποτελούσαν πρόωρα νεογνά αρσενικού και θηλυκού φύλου που δεν μπορούσαν να τραφούν από την εντερική οδό. Επίσης, το πρωτόκολλο εφαρμόστηκε ύστερα από γραπτή συγκατάθεση που αποκτήθηκε από όλους τους γονείς. Η ταυτότητα των δειγμάτων παρέμενε κρυφή για τους αναλυτές κατά τη διάρκεια των αναλύσεων και της επεξεργασίας των αποτελεσμάτων.

2.3. Παρεντερική σίτιση

Κατά τη διάρκεια της διατροφικής παρέμβασης, στα πρόωρα νεογνά χορηγήθηκαν δύο τύποι παρεντερικών διαλυμάτων, το *Intralipid 20%* και το *SMOFlipid 200 mg/mL*.

Η *Intralipid 20%* παρεντερική σίτιση περιείχε όλα τα απαραίτητα μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά στις κατάλληλες συγκεντρώσεις, ενώ, κατά τη διάρκεια της παρέμβασης, οι συγκεντρώσεις των συστατικών αυτών άλλαζαν έτσι ώστε να προσαρμόζονται στις απαιτήσεις των νεογνών.

Η *SMOFlipid 200 mg/mL* παρεντερική σίτιση περιείχε όλα τα απαραίτητα μακρο- και μικροθρεπτικά συστατικά στις κατάλληλες συγκεντρώσεις και ήταν εμπλουτισμένη με ω-3 λιπαρά οξέα. Κατά τη διάρκεια της παρέμβασης, οι συγκεντρώσεις των συστατικών αυτών άλλαζαν έτσι ώστε να προσαρμόζονται στις απαιτήσεις των νεογνών όπως και στα *Intralipid 20%*

παρεντερικά διαλύματα. Ωστόσο, η συγκέντρωση των ω -3 λιπαρών οξέων στα *SMOFlipid 200 mg/mL* παρεντερικά διαλύματα παρέμενε πάντα μεγαλύτερη σε σχέση με τα *Intralipid 20%* διαλύματα.

3. Μέθοδος αέριας χρωματογραφίας

3.1. Ορισμός

Αέρια χρωματογραφία (gas chromatography, GC) είναι η μέθοδος χρωματογραφίας στήλης, η οποία εκτελείται με “αerioχρωματογράφο” και στην οποία ως κινητή φάση χρησιμοποιούνται αδρανή αέρια, π.χ. άζωτο ή ήλιο, σε ελεγχόμενες θερμοκρασίες ενώ η στατική φάση είναι είτε στερεό προσροφητικό (π.χ. πυριτική πηκτή) είτε στερεό προσροφητικό που συνιστά τη στερεή ή φέρουσα (support) με μόνιμη επικάλυψη υγρής φάσης.

3.2. Τα μέρη του αerioχρωματογράφου

Τα διάφορα μέρη του αerioχρωματογράφου και η πορεία της μεθόδου ανάλυσης ενός δείγματος περιγράφεται συνοπτικά ως εξής:

- 1) Οι φιάλες αερίων είναι σιδερένιοι κύλινδροι (“οβίδες”) με ρυθμιστές πίεσης. Ο πρώτος περιέχει N_2 ή He που χρησιμοποιείται ως η κινητή φάση της χρωματογραφίας. Ο δεύτερος περιέχει αέρα και ο τρίτος υδρογόνο τα οποία χρησιμοποιούνται ως αέρια καύσης του δείγματος στον ανιχνευτή.
- 2) Ο εγχυτής ή ο εισαγωγέας του δείγματος είναι ένας μικρός θάλαμος



Εικόνα 4: Αerioχρωματογράφος

μέσα στον οποίο εισάγεται μικρή ποσότητα δείγματος, υπό μορφή διαλύματος 1-10 μ L με ένεση με ειδική σύριγγα. Η σύριγγα με τη βελόνα τρυπάει το κάλυμμα από καουτσούκ

(septum) του εγχυτή κι έτσι εγχύνεται το δείγμα στη στήλη. Η διαδικασία αυτή συνιστά την ένεση του δείγματος και με αυτήν αρχίζει ο χρόνος της ανάλυσης. Ο εισαγωγέας έχει υψηλή θερμοκρασία, π.χ. 120-150°C, ρυθμιζόμενη με θερμοστάτη, και το δείγμα εξαερωμένο στη θερμοκρασία αυτή παραλαμβάνεται από την κινητή φάση, N₂ ή He, κι οδηγείται απ' ευθείας στη στήλη.

- 3) Η στήλη είναι ένας γυάλινος ή μεταλλικός σπειροειδής σωλήνας μικρής διαμέτρου και μεγάλου μήκους (π.χ. Ø 2mm × 2m) και περιέχει το προσροφητικό υλικό επί του οποίου θα γίνει ο διαχωρισμός των συστατικών του δείγματος. Αυτού του τύπου η στήλη καλείται “πακεταρισμένη” (packed). Σήμερα, χρησιμοποιούνται κυρίως ειδικές τριχοειδείς γυάλινες στήλες με πολύ μεγάλο μήκος, π.χ. 15-60 m, που επιτυγχάνουν καλύτερους διαχωρισμούς. Η στήλη θερμαίνεται στην θερμοκρασία που είναι καθορισμένη για το κάθε είδος ανάλυσης.
- 4) Ο φούρνος είναι ένας κυβωτιόσχημος μεταλλικός θάλαμος μέσα στον οποίο βρίσκεται η στήλη και η θερμοκρασία του ρυθμίζεται με θερμοστάτες μέχρι και 350-400°C. Η θερμοκρασία του φούρνου μπορεί να ρυθμίζεται έτσι ώστε είτε να παραμένει σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια της ανάλυσης (ισόθερμη ανάλυση) είτε να μεταβάλλεται με σταδιακή άνοδο και με διάφορες βαθμίδες μέχρι το τέλος της ανάλυσης (βαθμιδωτή ανάλυση)
- 5) Ο ανιχνευτής είναι μια μικρή συσκευή μέσα στο κυρίως όργανο GC με την οποία ανιχνεύονται ένα προς ένα τα διαχωρισμένα από τη στήλη συστατικά του δείγματος. Το σήμα από τον ανιχνευτή μεταβιβάζεται στον ολοκληρωτή (ή στον υπολογιστή)
- 6) Ο ολοκληρωτής ή ο υπολογιστής είναι μια ηλεκτρονική συσκευή η οποία επεξεργάζεται τα σήματα από τον ανιχνευτή και τα μετατρέπει σε αριθμητικό και γραφικό αποτέλεσμα. Το αριθμητικό αποτέλεσμα τυπώνεται σε χαρτί και δίνει π.χ. την % σύσταση των συστατικών του δείγματος. Το γραφικό αποτέλεσμα μεταφέρεται στον καταγραφέα ενώ τα αποτελέσματα μπορούν να εμφανίζονται σε οθόνη και μπορούν να εκτυπωθούν. Η καταγραφή αυτή αποτελεί το χρωματογράφημα της ανάλυσης.

3.3. Αεριοχρωματογραφικός προσδιορισμός λιπαρών οξέων στα δείγματα πλάσματος

Τα λιπαρά οξέα των λιπιδίων του πλάσματος προσδιορίστηκαν με τη μορφή μεθυλεστέρων τους με αέρια χρωματογραφία, όπως περιγράφεται παρακάτω:

3.3.1. Προετοιμασία δειγμάτων

Αρχικά, ξεπάγωσαν τα δείγματα του πλάσματος και ομογενοποιήθηκαν με ανάδευση με τη χρήση Vortex. Ύστερα μεταφέρθηκαν σε γυάλινους δοκιμαστικούς σωλήνες με βιδωτό πώμα και στη συνέχεια ψύχθηκαν στους -80°C και αφυδατώθηκαν με λυοφιλίωση.

3.3.2. Παρασκευή μεθυλεστέρων λιπαρών οξέων

Οι μεθυλεστέρες των λιπαρών οξέων παρασκευάστηκαν με τη μέθοδο *Lepage and Roy* (1986), τροποποιημένη από τους *Rodrigues Palmero et al* (1997) με χρήση ακετυλοχλωριδίου και μεθανόλης. Η διαδικασία που ακολουθήθηκε είναι η εξής:

- Προσθήκη στο σωλήνα με το αφυδατωμένο πλάσμα 3 mL μεθανόλης/τολουολίου (4:1 v/v)
- Αργή προσθήκη (σε 2-3 δόσεις) 200 μL ακετυλοχλωριδίου (CH_3COCl) με ταυτόχρονη ανάδευση σε Vortex
- Πωμάτισμα σωλήνων κι εμβάπτιση σε υδρόλουτρο $\approx 100^{\circ}\text{C}$ επί 1 ώρα
- Απομάκρυνση από το υδρόλουτρο, ψύξη των σωλήνων και προσθήκη 5mL διαλύματος 6% K_2CO_3
- Πωμάτισμα και ανάδευση σε Vortex
- Φυγοκέντρωση σε 3000rpm ($\approx 800g$) επί 10min
- Παραλαβή υπερκείμενης οργανικής φάσης (μεθυλεστέρες λιπαρών οξέων) με πιπέτα Pasteur
- Μεταφορά της υπερκείμενης φάσης σε φιαλίδια GC και σφράγισμα των φιαλιδίων
- Εισαγωγή με σύριγγα στον αεριοχρωματογράφο και μέτρηση

3.3.3. Αεροχρωματογραφική ανάλυση των μεθυλεστέρων λιπαρών οξέων

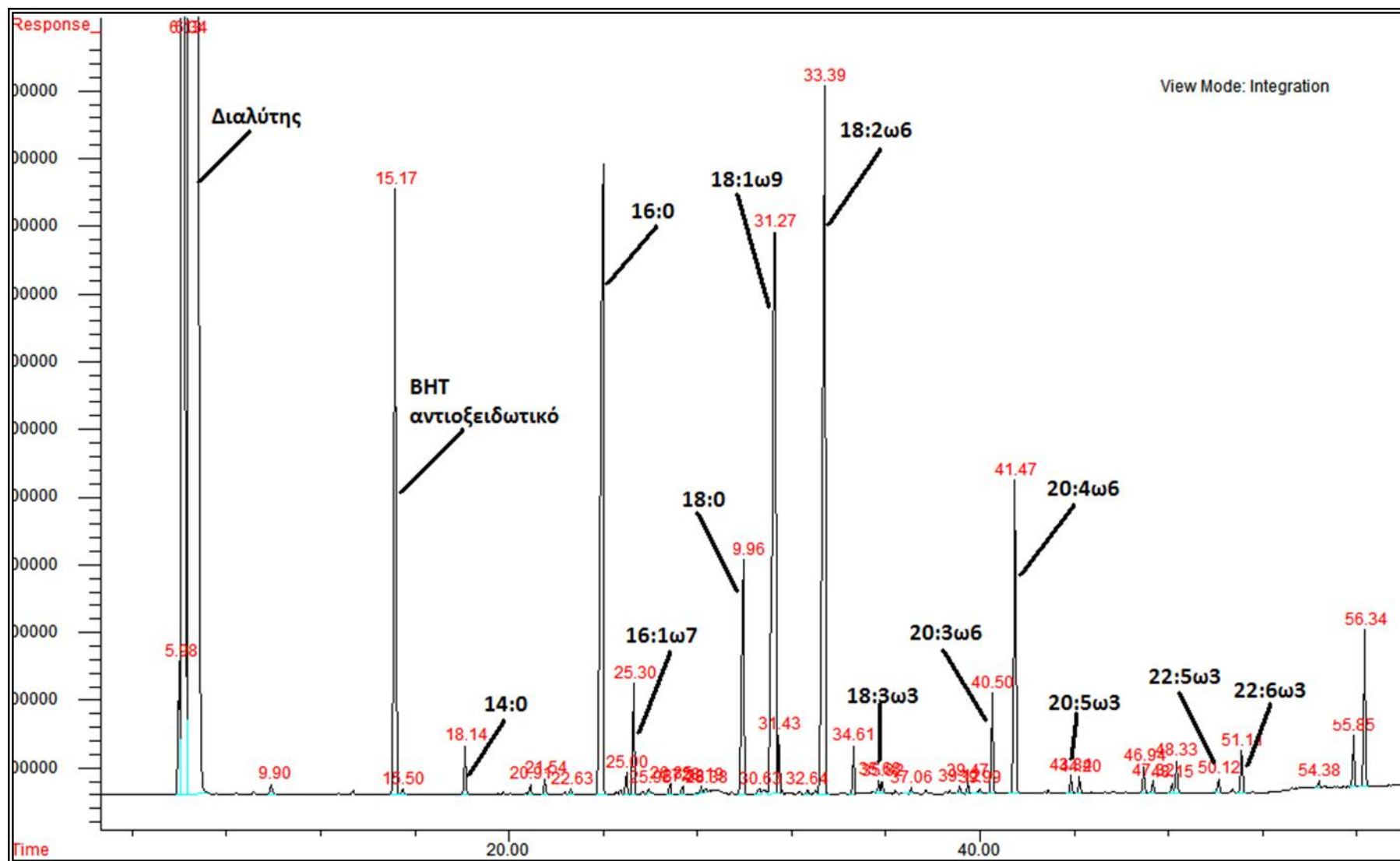
Χρησιμοποιήθηκε αεριοχρωματογράφος HP6890 της *Agilent* εφοδιασμένος με ανιχνευτή ιονισμού φλόγας (Flame Ionization Detector, FID), ανιχνευτή μάζας MS 6890 (Mass Selective Detector, MSD) και αυτόματο δειγματολήπτη HP 7673.

Ο διαχωρισμός των μεθυλεστέρων των λιπαρών οξέων έγινε σε τριχοειδή στήλη BPX 70 της SGE, μήκους 60m εσωτερικής διαμέτρου 0,25 mm και πάχους εσωτερικής επικάλυψης 0,25 μm. Χρησιμοποιήθηκε ήλιο ως φέρον αέριο με ροή 0,8 mL/min ενώ η θερμοκρασία του εισαγωγέα του δείγματος και του ανιχνευτή ήταν 230° και 290° C αντίστοιχα. Για την ανάλυση γινόταν εισαγωγή (με ένεση) 1μL δείγματος στο χρωματογράφο με διαχωρισμό ροής (split mode) σε αναλογία 20:1. Έτσι, τελικά το 1/20 του 1 μL εισαγόταν στη στήλη. Η θερμοκρασία του φούρνου του χρωματογράφου ακολούθησε το πρόγραμμα:

- Αρχική θερμοκρασία 130°C και αύξηση με ρυθμό 2° C/min έως τους 220° C, όπου παρέμενε σταθερή για 7 min
- Αύξηση με ρυθμό 20° C/min έως τους 250° C, όπου παρέμενε σταθερή για 6,5 min

Ο συνολικός χρόνος ανάλυσης ήταν 60 min.

Οι χρόνοι κατακράτησης λιπαρών οξέων καταγράφηκαν αρχικά με ανάλυση πολυπροτύπων 37 μεθυλεστέρων λιπαρών οξέων της *Sigma* (Sigma L9405) με χρήση του ανιχνευτή μάζας και με τη βοήθεια των ηλεκτρονικών βιβλιοθηκών NIST και WILEY. Στη συνέχεια, έγινε χρήση του ανιχνευτή ιονισμού φλόγας και τα πρότυπα παρεμβάλλονταν σε τακτά διαστήματα, ώστε αφενός μεν να καταγράφονται τυχόν μικρές μεταβολές στους χρόνους κατακράτησης των συστατικών και αφετέρου για υπολογισμό των συντελεστών απόκρισης (Response Factors, RF) των διαφόρων λιπαρών οξέων, ώστε να διορθώνονται τα εμβαδά των αντίστοιχων χρωματογραφικών κορυφών. Οι σχετικές αναλογίες των λιπαρών οξέων (% του συνόλου των λιπαρών οξέων) καθορίστηκαν από την ολοκλήρωση των χρωματογραφικών κορυφών, και διορθώθηκαν με τη χρήση συντελεστών απόκρισης.



Εικόνα 5: Τυπικό αεριοχρωματογράφημα λιπαρών οξέων από δείγμα πλάσματος

3.3.4. Εφαρμογή συντελεστών απόκρισης

Οι συντελεστές απόκρισης καθορίζονται μέσω της χρήσης πρότυπων μιγμάτων, παρόμοιων με τα μίγματα που αναλύονται για τους σκοπούς μιας μελέτης, και τα αναλυτικά αποτελέσματα συγκρίνονται κάτω από πρότυπες συνθήκες.

Η συγκέντρωση ενός συστατικού ενός μίγματος μπορεί να θεωρηθεί ανάλογη της επιφάνειας κορυφής που παρουσιάζει στο χρωματογράφημα. Εάν ο ανιχνευτής παρουσίαζε την ίδια ευαισθησία για κάθε συστατικό ενός μίγματος, η επιφάνεια κορυφής θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί απευθείας για τον προσδιορισμό της επί τοις εκατό συγκέντρωσης του συστατικού διαιρώντας την επιφάνεια κάθε κορυφής με τη συνολική επιφάνεια των κορυφών. Όμως η θερμική αγωγιμότητα δεν είναι η ίδια για όλα τα συστατικά του μίγματος, με αποτέλεσμα η απόκριση του ανιχνευτή να μην είναι ίδια για όλες τις ενώσεις.

Εφόσον η ευαισθησία του ανιχνευτή δεν είναι ίδια για όλα τα συστατικά, προκειμένου να χρησιμοποιηθούν τα εμβαδά της κορυφής για την ποσοτική ανάλυση, θα πρέπει να προσδιοριστεί ένας συντελεστής για κάθε συστατικό. Όταν οι συντελεστές απόκρισης πολλαπλασιαστούν με τα αντίστοιχα εμβαδά, μπορεί να υπολογισθεί η ακριβής επί τοις εκατό συγκέντρωση του μίγματος.

Οι συντελεστές απόκρισης υπολογίζονται για κάθε συστατικό ενός μίγματος και για συγκεκριμένο ανιχνευτή. Ο προσδιορισμός τους επιτυγχάνεται πειραματικά με τη χρήση ενός μίγματος που περιέχει γνωστή ποσότητα του συστατικού (πρότυπο) μετρώντας την αντίστοιχη χρωματογραφική κορυφή. Ο συντελεστής απόκρισης ισούται με την επιφάνεια της κορυφής διαιρούμενη από τον όγκο ή το βάρος ή την επί τοις εκατό περιεκτικότητα του υπό ανάλυση συστατικού.

4. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων (τιμές μεμονωμένων λιπαρών οξέων, SFA, MUFA, PUFA, ω -6, ω -3, λόγος ω -6/ ω -3 καθώς και % Δ mean των προηγούμενων) στις χρονικές στιγμές $t=0$ και $t=20$ στις ομάδες παρέμβασης INTRA και SMOF, πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα στατιστικής ανάλυσης *IBM SPSS Statistics 23*.

Ο έλεγχος κανονικότητας των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε με τα *tests Kolmogorov-Smirnov* και *Shapiro-Wilk* από τα οποία προέκυψαν τα παρακάτω :

➤ **Παλμιτικό οξύ**

t	<u>INTRA</u>	p	<u>SMOF</u>	p
0	Μη κανονική κατανομή	0,011	Κανονική κατανομή	>0,05
20	Κανονική κατανομή	>0,05	Κανονική κατανομή	>0,05

Πίνακας 5: Έλεγχος κανονικότητας παλμιτικού οξέος

➤ **Στεατικό οξύ**

t	<u>INTRA</u>	p	<u>SMOF</u>	p
0	Κανονική κατανομή	>0,05	Κανονική κατανομή	>0,05
20	Μη κανονική κατανομή	0,030	Κανονική κατανομή	>0,05

Πίνακας 6: Έλεγχος κανονικότητας στεατικού οξέος

➤ **Ελαϊκό οξύ**

t	<u>INTRA</u>	p	<u>SMOF</u>	p
0	Κανονική κατανομή	>0,05	Κανονική κατανομή	>0,05
20	Κανονική κατανομή	>0,05	Κανονική κατανομή	>0,05

Πίνακας 7: Έλεγχος κανονικότητας ελαϊκού οξέος

➤ **Λινελαϊκό οξύ, LA**

t	<u>INTRA</u>	p	<u>SMOF</u>	p
0	Μη κανονική κατανομή	<0,001	Κανονική κατανομή	>0,05
20	Μη κανονική κατανομή	0,029	Κανονική κατανομή	>0,05

Πίνακας 8: Έλεγχος κανονικότητας LA

➤ **α-λινολενικό οξύ, ALA**

t	<u>INTRA</u>	p	<u>SMOF</u>	p
0	Μη κανονική κατανομή	<0,001	Μη κανονική κατανομή	0,012
20	Μη κανονική κατανομή	<0,001	Μη κανονική κατανομή	<0,001

Πίνακας 9: Έλεγχος κανονικότητας ALA

➤ **Αραχιδονικό οξύ, AA**

t	<u>INTRA</u>	p	<u>SMOF</u>	p
0	Κανονική κατανομή	>0,05	Μη κανονική κατανομή	0,014
20	Κανονική κατανομή	>0,05	Κανονική κατανομή	>0,05

Πίνακας 10: Έλεγχος κανονικότητας AA

➤ **Εικοσιπενταενοϊκό οξύ, EPA**

t	<u>INTRA</u>	p	<u>SMOF</u>	p
0	Μη κανονική κατανομή	<0,001	Μη κανονική κατανομή	<0,001

20	Μη κανονική κατανομή	0,001	Μη κανονική κατανομή	0,008
----	----------------------	-------	----------------------	-------

Πίνακας 11: Έλεγχος κανονικότητας EPA

➤ **Εικοσιδυοξεανοϊκό οξύ, DHA**

t	<u>INTRA</u>	p	<u>SMOF</u>	p
0	Κανονική κατανομή	>0,05	Κανονική κατανομή	>0,05
20	Κανονική κατανομή	>0,05	Κανονική κατανομή	>0,05

Πίνακας 12: Έλεγχος κανονικότητας DHA

➤ **Κορεσμένα λιπαρά οξέα, SFA**

t	<u>INTRA</u>	p	<u>SMOF</u>	p
0	Μη κανονική κατανομή	<0,001	Κανονική κατανομή	>0,05
20	Μη κανονική κατανομή	<0,001	Μη κανονική κατανομή	<0,001

Πίνακας 13: Έλεγχος κανονικότητας SFA

➤ **Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, MUFA**

t	<u>INTRA</u>	p	<u>SMOF</u>	p
0	Κανονική κατανομή	>0,05	Κανονική κατανομή	>0,05
20	Κανονική κατανομή	>0,05	Κανονική κατανομή	>0,05

Πίνακας 14: Έλεγχος κανονικότητας MUFA

➤ **Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, PUFA**

t	<u>INTRA</u>	p	<u>SMOF</u>	p
---	--------------	---	-------------	---

0	Κανονική κατανομή	>0,05	Κανονική κατανομή	>0,05
20	Κανονική κατανομή	>0,05	Μη κανονική κατανομή	0,032

Πίνακας 15: Έλεγχος κανονικότητας PUFA

➤ **ω-6 λιπαρά οξέα**

t	<u>INTRA</u>	p	<u>SMOF</u>	p
0	Κανονική κατανομή	>0,05	Κανονική κατανομή	>0,05
20	Κανονική κατανομή	>0,05	Μη κανονική κατανομή	0,020

Πίνακας 16: Έλεγχος κανονικότητας ω-6 λιπαρών οξέων

➤ **ω-3 λιπαρά οξέα**

t	<u>INTRA</u>	p	<u>SMOF</u>	p
0	Κανονική κατανομή	>0,05	Κανονική κατανομή	>0,05
20	Κανονική κατανομή	>0,05	Κανονική κατανομή	>0,05

Πίνακας 17: Έλεγχος κανονικότητας ω-3 λιπαρών οξέων

➤ **Λόγοι ω-6/ω-3**

t	<u>INTRA</u>	p	<u>SMOF</u>	p
0	Κανονική κατανομή	>0,05	Κανονική κατανομή	>0,05
20	Κανονική κατανομή	>0,05	Μη κανονική κατανομή	0,037

Πίνακας 18: Έλεγχος κανονικότητας λόγων ω-6/ω-3

Για τη σύγκριση των μέσων όρων των τιμών παραμετρικών μεταβλητών την χρονική στιγμή 0 και 20 χρησιμοποιήθηκε το *Paired Samples t-test*, ενώ για την σύγκριση των τιμών μη παραμετρικών μεταβλητών την χρονική στιγμή $t=0$ και $t=20$ χρησιμοποιήθηκε το *Wilcoxon signed-rank test*. Ως επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το 0,05.

Για τη σύγκριση των μέσων όρων του % Δ mean (% μεταβολή των τιμών των λιπαρών οξέων) παραμετρικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το *Levene's t-test*, ενώ για τη σύγκριση μέσων όρων του % Δ mean μη παραμετρικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το *Mann-Whitney U test*. Ως επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το 0,05.

Οι τιμές των λιπαρών οξέων αντιπροσωπεύουν το ποσοστό του συνόλου των λιπαρών οξέων στο πλάσμα των πρόωρων νεογνών.

Αποτελέσματα

Στους ακόλουθους πίνακες παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την στατιστική ανάλυση των τιμών των λιπαρών οξέων πλάσματος μεταξύ ομάδων (Ελέγχου – Παρέμβασης) στις χρονικές στιγμές 0 και 20 ημέρες.

➤ **Παλμιτικό οξύ**

	T	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p	%Δmean ± Std. Deviation	p
INTRA	0	42	27,5 ± 2,8	<0,001	-8,5 ± 13,6	0,285
	20	42	24,9 ± 2,0			
SMOF	0	38	28,1 ± 1,5	<0,001	-9,4 ± 8,0	
	20	38	25,3 ± 1,7			

Πίνακας 19: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης παλμιτικού οξέος

Από τη στατιστική ανάλυση προκύπτει πως στην ομάδα ελέγχου (INTRA) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$) μείωση κατά 8,5% περίπου ($-8,5 \pm 13,6\%$) του ποσοστού παλμιτικού οξέος στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Στην ομάδα παρέμβασης (SMOF) παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$) μείωση κατά 9,4% περίπου ($-9,4 \pm 8,0\%$) του ποσοστού παλμιτικού οξέος στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Συνολικά, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,285$) στη μείωση των επιπέδων παλμιτικού οξέος στο πλάσμα την 20^η ημέρα στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

➤ **Στεατικό οξύ**

	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p	%Δmean ± Std. Deviation	p
--	---	---	---------------------------	---	-------------------------	---

INTRA	0	40	10,5 ± 2,1	0,468	-1,5 ± 26,6	0,734
	20	40	10,2 ± 1,7			
SMOF	0	38	10,7 ± 1,8	0,971	+0,3 ± 20,2	
	20	38	10,5 ± 1,5			

Πίνακας 20: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης στεατικού οξέος

Από τη στατιστική ανάλυση προκύπτει πως στην ομάδα ελέγχου (INTRA) παρατηρήθηκε μη στατιστικά σημαντική ($p=0,468$) μείωση ($-1,5 \pm 26,6\%$) του ποσοστού στεατικού οξέος στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Στην ομάδα παρέμβασης (SMOF) παρατηρήθηκε επίσης μη στατιστικά σημαντική ($p=0,971$) αύξηση ($+0,3 \pm 20,2\%$) του ποσοστού στεατικού οξέος στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Συνολικά, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,734$) στη μείωση των επιπέδων στεατικού οξέος στο πλάσμα την 20^η ημέρα στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

➤ Ελαϊκό οξύ

	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p	%Δmean ± Std. Deviation	p
INTRA	0	41	20,0 ± 2,8	0,534	-0,2 ± 15,0	0,012
	20	41	19,7 ± 2,6			
SMOF	0	38	21,7 ± 2,9	0,008	+10,6 ± 21,5	
	20	38	23,7 ± 3,9			

Πίνακας 21: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης ελαϊκού οξέος

Από τη στατιστική ανάλυση προκύπτει πως στην ομάδα ελέγχου (INTRA) παρατηρήθηκε μη στατιστικά σημαντική ($p=0,534$) μείωση ($-0,2 \pm 15,0\%$) του ποσοστού ελαϊκού οξέος στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Αντιθέτως, στην ομάδα παρέμβασης (SMOF) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ($p=0,008$) αύξηση κατά 10,6% περίπου ($+10,6 \pm 21,5\%$) του ποσοστού ελαϊκού οξέος στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Συνολικά, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,012$) στην αύξηση των επιπέδων ελαϊκού οξέος στο πλάσμα την 20^η ημέρα στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με τη μείωση της συγκέντρωσης που παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου.

➤ Λινελαϊκό οξύ, LA

	p	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p	%Δmean ± Std. Deviation	p
INTRA	0	39	8,9 ± 3,8	<0,001	+142,1 ± 71,5	0,072
	20	39	19,8 ± 4,0			
SMOF	0	38	9,0 ± 2,9	<0,001	+113,8 ± 64,6	
	20	38	17,9 ± 2,9			

Πίνακας 22: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης LA

Από τη στατιστική ανάλυση προκύπτει πως στην ομάδα ελέγχου (INTRA) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ($p<0,001$) αύξηση κατά 1,4 φορές περίπου ($+142,1 \pm 71,5\%$) του ποσοστού LA στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Στην ομάδα παρέμβασης (SMOF) παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική ($p<0,001$) μείωση κατά 1,1 φορές περίπου ($+113,8 \pm 64,6\%$) του ποσοστού LA στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Συνολικά, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,072$) στην αύξηση των επιπέδων LA στο πλάσμα την 20^η ημέρα στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

➤ **α-λινολενικό οξύ, ALA**

	p	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p	%Δmean ± Std. Deviation	p
INTRA	0	43	0,3 ± 0,5	<0,001	+310,1 ± 350,4	0,887
	20	43	0,6 ± 0,6			
SMOF	0	38	0,2 ± 0,1	<0,001	+358,6 ± 444,1	
	20	38	0,4 ± 0,3			

Πίνακας 23: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης ALA

Από τη στατιστική ανάλυση προκύπτει πως στην ομάδα ελέγχου (INTRA) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ($p<0,001$) αύξηση κατά 3,1 φορές περίπου (+310,1 ± 350,4%) του ποσοστού ALA στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Στην ομάδα παρέμβασης (SMOF) παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική ($p<0,001$) αύξηση κατά 3,6 φορές περίπου (+358,6 ± 444,1%) του ποσοστού ALA στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Συνολικά, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,887$) στην αύξηση των επιπέδων ALA στο πλάσμα την 20^η ημέρα στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

➤ **Αραχιδονικό οξύ, AA**

	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p	%Δmean ± Std. Deviation	p
INTRA	0	43	10,3 ± 3,2	<0,001	-36,4 ± 37,5	0,006

	20	43	5,9 ± 1,5			
SMOF	0	37	10,1 ± 2,4	<0,001	-50,9 ± 17,8	
	20	37	4,7 ± 1,3			

Πίνακας 24: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης ΑΑ

Από τη στατιστική ανάλυση προκύπτει πως στην ομάδα ελέγχου (INTRA) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$) μείωση κατά 36,4% περίπου ($-36,4 \pm 37,5\%$) του ποσοστού ΑΑ στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Στην ομάδα παρέμβασης (SMOF) παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$) μείωση κατά 50,9% περίπου ($-50,9 \pm 17,8\%$) του ποσοστού ΑΑ στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Συνολικά, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,006$) στην αύξηση των επιπέδων ΑΑ στο πλάσμα την 20^η ημέρα στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

➤ Εικοσιπενταενοϊκό οξύ, EPA

	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p	%Δmean ± Std. Deviation	p
INTRA	0	43	0,1 ± 0,1	<0,001	+463,6 ± 663,2	0,005
	20	43	0,2 ± 0,2			
SMOF	0	38	0,1 ± 0,2	<0,001	+925,1 ± 996,3	
	20	38	0,7 ± 0,4			

Πίνακας 35: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης EPA

Από τη στατιστική ανάλυση προκύπτει πως στην ομάδα ελέγχου (INTRA) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$) αύξηση κατά 4,6 φορές περίπου ($+463,6 \pm 663,2\%$) του ποσοστού EPA στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Στην ομάδα παρέμβασης (SMOF) παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$) αύξηση κατά 9,3 φορές περίπου ($+925 \pm 996,3\%$) του ποσοστού EPA στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Συνολικά, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,005$) στην αύξηση των επιπέδων EPA στο πλάσμα την 20^η ημέρα στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

➤ Εικοσιδυοεξαενοϊκό οξύ, DHA

	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p	%Δmean ± Std. Deviation	p
INTRA	0	43	1,5 ± 0,4	<0,001	-28,9 ± 33,9	0,035
	20	43	1,0 ± 0,4			
SMOF	0	38	1,4 ± 0,3	<0,001	-16,1 ± 30,9	
	20	38	1,2 ± 0,4			

Πίνακας 26: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης DHA

Από τη στατιστική ανάλυση προκύπτει πως στην ομάδα ελέγχου (INTRA) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$) μείωση κατά 28,9% περίπου ($-28,9 \pm 33,9\%$) του ποσοστού DHA στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Στην ομάδα παρέμβασης (SMOF) παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$) μείωση κατά 16,1% περίπου ($-16,1 \pm 30,9\%$) του ποσοστού DHA στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Συνολικά, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,035$) στη μείωση των επιπέδων DHA στο πλάσμα την 20^η ημέρα στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

➤ Κορεσμένα λιπαρά οξέα, SFA

	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p	%Δmean ± Std. Deviation	p
INTRA	0	43	49,9 ± 13,7	0,003	-2,98 ± 16,6	0,001
	20	43	48,3 ± 15,1			
SMOF	0	38	41,7 ± 2,5	0,034	+48,5 ± 69,0	
	20	38	61,9 ± 28,8			

Πίνακας 27: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης SFA

Από τη στατιστική ανάλυση προκύπτει πως στην ομάδα ελέγχου (INTRA) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ($p=0,003$) μείωση κατά 3% περίπου ($-3,0 \pm 16,6\%$) του ποσοστού των κορεσμένων λιπαρών οξέων στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Στην ομάδα παρέμβασης (SMOF) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ($p=0,034$) μείωση κατά 48,5% περίπου ($+48,5 \pm 69,0\%$) του ποσοστού κορεσμένων λιπαρών οξέων στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Συνολικά, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,001$) στην αύξηση των επιπέδων κορεσμένων λιπαρών οξέων στο πλάσμα την 20^η ημέρα στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με τη μείωση της συγκέντρωσης που παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου.

➤ Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, MUFA

	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p	%Δmean ± Std. Deviation	p
INTRA	0	43	28,0 ± 5,0	0,154	-0,3 ± 36,5	0,226
	20	43	26,6 ± 4,6			
SMOF	0	38	31,1 ± 4,1	0,904	+1,7 ± 17,8	
	20	38	31,2 ± 4,2			

Πίνακας 28: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης MUFA

Από τη στατιστική ανάλυση προκύπτει πως στην ομάδα ελέγχου (INTRA) παρατηρήθηκε μη στατιστικά σημαντική ($p=0,154$) μείωση ($-0,3 \pm 36,5\%$) του ποσοστού μονοακόρεστων λιπαρών οξέων στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Στην ομάδα παρέμβασης (SMOF) παρατηρήθηκε μη στατιστικά σημαντική ($p=0,904$) αύξηση ($+1,7 \pm 17,8\%$) του ποσοστού μονοακόρεστων λιπαρών οξέων στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Συνολικά, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,226$) στην αύξηση των επιπέδων μονοακόρεστων λιπαρών οξέων στο πλάσμα την 20^η ημέρα στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με τη μείωση της συγκέντρωσης που παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου.

➤ Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, PUFA

	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p	%Δmean ± Std. Deviation	p
INTRA	0	43	26,1 ± 4,9	<0,001	+21,0 ± 56,8	0,176
	20	43	29,7 ± 6,7			
SMOF	0	38	24,2 ± 3,6	0,001	+15,2 ± 24,9	
	20	38	27,2 ± 3,7			

Πίνακας 29: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης PUFA

Από τη στατιστική ανάλυση προκύπτει πως στην ομάδα ελέγχου (INTRA) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ($p<0,001$) αύξηση κατά 21% περίπου ($+21,0 \pm 56,8\%$) του ποσοστού πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Στην ομάδα παρέμβασης (SMOF) παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική ($p=0,001$) αύξηση ($+15,2 \pm 24,9\%$) του ποσοστού πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Συνολικά, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,176$) στην αύξηση των επιπέδων πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στο πλάσμα την 20^η ημέρα στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

➤ **ω-6 λιπαρά οξέα**

	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p	%Δmean ± Std. Deviation	p
INTRA	0	43	24,0 ± 4,9	<0,001	+32,8 ± 111,4	0,102
	20	43	27,7 ± 6,8			
SMOF	0	38	22,1 ± 3,6	0,002	+15,8 ± 29,1	
	20	38	24,9 ± 3,8			

Πίνακας 30: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης ω-6 λιπαρών οξέων

Από τη στατιστική ανάλυση προκύπτει πως στην ομάδα ελέγχου (INTRA) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ($p<0,001$) αύξηση κατά 32,8% περίπου (+32,8 ± 111,4%) του ποσοστού ω-6 λιπαρών οξέων στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Στην ομάδα παρέμβασης (SMOF) παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική ($p=0,002$) αύξηση (+15,8 ± 29,1%) του ποσοστού ω-6 λιπαρών οξέων στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Συνολικά, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,102$) στην αύξηση των επιπέδων ω-6 λιπαρών οξέων στο πλάσμα την 20^η ημέρα στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

➤ **ω-3 λιπαρά οξέα**

	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	P	%Δmean ± Std. Deviation	p
--	---	---	------------------------------	---	----------------------------	---

INTRA	0	43	2,0 ± 0,4	0,006	-12,2 ± 29,6	0,029
	20	43	1,8 ± 0,6			
SMOF	0	38	2,0 ± 0,4	0,607	+4,5 ± 36,5	
	20	38	2,0 ± 0,7			

Πίνακας 31: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης ω-3 λιπαρών οξέων

Από τη στατιστική ανάλυση προκύπτει πως στην ομάδα ελέγχου (**INTRA**) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ($p=0,006$) μείωση κατά 12,2% περίπου ($-12,2 \pm 29,6\%$) του ποσοστού ω-3 λιπαρών οξέων στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Στην ομάδα παρέμβασης (**SMOF**) παρατηρήθηκε μη στατιστικά σημαντική ($p=0,607$) αύξηση ($+4,5 \pm 36,5\%$) του ποσοστού ω-3 λιπαρών οξέων στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Συνολικά, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,029$) στην αύξηση των επιπέδων ω-3 λιπαρών οξέων στο πλάσμα την 20^η ημέρα στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με τη μείωση της συγκέντρωσης που παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου.

➤ Λόγοι ω-6/ω-3

	t	N	Mean ± Std. Deviation	p	%Δmean ± Std. Deviation	p
INTRA	0	43	12,2 ± 3,0	<0,001	+80,2 ± 233,1	0,006
	20	43	17,4 ± 6,2			
SMOF	0	38	11,6 ± 2,9	0,078	+26,4 ± 57,8	
	20	38	13,8 ± 5,3			

Πίνακας 32: Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης λόγων ω-6/ω3

Από τη στατιστική ανάλυση προκύπτει πως στην ομάδα ελέγχου (**INTRA**) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ($p<0,001$) αύξηση κατά 80,2% περίπου ($+80,2 \pm 233,1\%$) των λόγων ω-6/ω-3 λιπαρών οξέων στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Στην ομάδα παρέμβασης (SMOF) παρατηρήθηκε μη στατιστικά σημαντική ($p=0,078$) αύξηση ($+26,4 \pm 57,8\%$) των λόγων ω -6/ ω -3 λιπαρών οξέων στο πλάσμα την 20^η ημέρα παρέμβασης.

Συνολικά, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,006$) στην αύξηση των λόγων ω -6/ ω -3 λιπαρών οξέων στο πλάσμα την 20^η ημέρα στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Συμπεράσματα -

Συζήτηση

Αναλύοντας, αρχικά, τα αποτελέσματα από την ανάλυση των επιμέρους λιπαρών οξέων στο πλάσμα των πρόωρων νεογνών, παρατηρούνται τόσο αυξήσεις όσο και μειώσεις. Συγκεκριμένα το παλμιτικό οξύ μειώθηκε στατιστικά σημαντικά και με τα δύο σκευάσματα, ενώ η διαφορά μείωσης που προκάλεσαν είναι στατιστικά μη σημαντική. Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η ανάλυση για το στεατικό οξύ. Ωστόσο, όπως θα δούμε παρακάτω, δεν ισχύει το ίδιο για τα SFA.

Το ελαϊκό οξύ, ήταν αυτό του οποίου το ποσοστό αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά με τη χορήγηση του *SMOFlipid 200 mg/mL* και η αύξηση αυτή φαίνεται να έχει στατιστικά σημαντική διαφορά με τα αποτελέσματα που έδωσε η χορήγηση του *Intralipid 20%*. Ως κύριος εκπρόσωπος των MUFA, το ελαϊκό οξύ επηρεάζει το ποσοστό του συνόλου αυτών, όπως αναλύεται παρακάτω.

Τα αποτελέσματα των λιπαρών οξέων που αναλύονται στη συνέχεια παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Τα ποσοστά του LA και του ALA αυξάνονται με τη χορήγηση και των δύο σκευασμάτων, χωρίς, ωστόσο, οι διαφορές των αυξήσεων να είναι στατιστικά σημαντικές. Το γεγονός αυτό θα είχε ως επακόλουθο τη μείωση των ποσοστών του AA και του DHA, αντίστοιχα, όπως όντως συμβαίνει, σύμφωνα με τα όσα έδειξε η στατιστική ανάλυση. Το ποσοστό του EPA είχε ανοδική πορεία και με τα δύο σκευάσματα. Είναι φυσιολογικό, καθώς, όπως αναφέρθηκε στο εισαγωγικό μέρος, υπάρχει θετική και γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στη διατροφική πρόσληψη του ALA (άμεση σχέση) άλλα και του LA (έμμεση σχέση) με τα επίπεδα του EPA των κυτταρικών μεμβρανών. Αξιοσημείωτο είναι, επίσης, ότι το *SMOFlipid 200 mg/mL*, σε σύγκριση με το *Intralipid 20%*, προσέφερε στατιστικά σημαντικές διαφορές στις διακυμάνσεις των ποσοστών των λιπαρών οξέων AA, EPA και DHA. Το AA μειώθηκε πολύ περισσότερο και το EPA αυξήθηκε πολύ περισσότερο στην ομάδα παρέμβασης. Το DHA μειώθηκε λιγότερο στην ομάδα παρέμβασης.

Μελετώντας, στη συνέχεια, τις τάξεις των λιπαρών οξέων, δηλαδή SFA, MUFA και PUFA προκύπτουν στατιστικά σημαντικές αυξομειώσεις. Πιο συγκεκριμένα, το ποσοστό του συνόλου των SFA μειώνεται στατιστικά σημαντικά με τη χορήγηση του *Intralipid 20%*, ενώ με τη χορήγηση του *SMOFlipid 200 mg/mL* αυξάνεται στατιστικά σημαντικά. Συνολικά, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο σκευάσματα, καθώς το ένα μειώνει ενώ το άλλο αυξάνει

σημαντικά το ποσοστό των SFA στο πλάσμα, κάτι που φαίνεται να μη σχετίζεται με ένα επιθυμητό προφίλ λιπαρών οξέων πλάσματος.

Το σύνολο των MUFA μειώνεται με τη χορήγηση *Intralipid 20%*, ενώ αυξάνεται με τη χορήγηση *SMOFlipid 200 mg/mL* και οι μεταβολές αυτές δεν είναι στατιστικά σημαντικές. Μεταξύ τους τα δύο σκευάσματα δεν εμφανίζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Επομένως, η επιλογή του ενός παρεντερικού σκευάσματος εκ των δύο είναι πιθανότατα ελάσσονος σημασίας για τη ρύθμιση των MUFA.

Επικεντρώνοντας, τώρα, το ενδιαφέρον στα PUFA, μελετήθηκαν τόσο αυτά στο σύνολο όσο και οι υποκατηγορίες τους, δηλαδή τα ω-6 και ω-3 λιπαρά οξέα αλλά και οι λόγοι ω-6/ω-3 που, όπως είδαμε, ερμηνεύουν το μεταβολισμό των LC-PUFA και σχετίζεται με την καλή υγεία και φυσιολογική ανάπτυξη. Επίσης, καθορίζουν τη σύσταση των ω-6 και ω-3 λιπαρών οξέων στους ιστούς και την ικανότητά τους να εκτελούν τις επιμέρους λειτουργίες τους, καθώς η σύσταση των PUFA των κυτταρικών μεμβρανών εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη διατροφική τους πρόσληψη. Στο σύνολό τους τα PUFA αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά με τη χορήγηση και των δύο σκευασμάτων, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο αυξήσεις. Παρατηρήθηκε αύξηση στα ποσοστά των ω-6 λιπαρών οξέων και με τα δύο σκευάσματα, κάτι που ήταν στατιστικά σημαντικό, αλλά δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στις αυξήσεις αυτές. Αντίθετα, στα ω-3 λιπαρά οξέα υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο σκευάσματα, καθώς το *Intralipid 20%* προσέφερε στατιστικά σημαντική μείωση, ενώ το *SMOFlipid 200 mg/mL* μη στατιστικά σημαντική αύξηση στο ποσοστό τους.

Οι λόγοι ω-6/ω-3 παρουσιάζουν αύξηση ύστερα από τη χορήγηση και των δύο σκευασμάτων. Όπως έδειξε η στατιστική ανάλυση, η μέση τιμή των λόγων από αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά – από 12,2 σε 17,4% - με τη χορήγηση του *Intralipid 20%*, ενώ με τη χορήγηση του *SMOFlipid 200 mg/mL* αυξήθηκε από 11,6 σε 13,8 στατιστικά μη σημαντικά. Συνολικά, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις αυξήσεις αυτές, με το *Intralipid 20%* να προκαλεί πολύ μεγαλύτερη αύξηση των λόγων. Αυτό είναι λογικό, διότι η συγκέντρωση των ω-3 λιπαρών οξέων μετά από τη χορήγηση του *Intralipid 20%* μειώθηκε, ενώ η συγκέντρωση των ω-6 λιπαρών οξέων αυξήθηκε και με τα δύο σκευάσματα.

Όπως προαναφέρθηκε, στον άνθρωπο, το τελευταίο ενδομήτριο τρίμηνο είναι η πιο ενεργή περίοδος για τη συσσώρευση του DHA. Κατά συνέπεια, σε πρόωρο τοκετό, μια υψηλή παροχή LA όπως συμβαίνει με το σχήμα ΠΔ *SMOFlipid 200 mg/mL* που είναι βασισμένο σε σογιέλαιο, καθώς και η σχετικά αναποτελεσματική μετατροπή του ALA σε DHA στα νεογνήνητα, μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τα αναπτυσσόμενα πρόωρα βρέφη. Φαίνεται, λοιπόν, να υπάρχει μια εμφανής ανάγκη για την συμπληρωματική χορήγηση κυρίως DHA.

Το *SMOFlipid 200 mg/mL*, εν συγκρίσει με το *Intralipid 20%*, δε φαίνεται να έχει περισσότερο ευεργετικές επιδράσεις. Ίσως, οι αυξομειώσεις σε μεμονωμένα λιπαρά οξέα, να προμηνύουν βελτίωση του προφίλ των λιπαρών οξέων στο πλάσμα των πρόωρων νεογνών. Συνολικά, θα λέγαμε ότι το *SMOFlipid 200 mg/mL*, όπως και το *Intralipid 20%*, μπορεί ως ένα σκεύασμα ΠΔ να προσφέρει οφέλη στα πρόωρα νεογνά, βελτιώνοντας το προφίλ των λιπαρών οξέων στο πλάσμα τους.

Η παρούσα μελέτη έγινε με αναλύσεις σε μικρό αριθμό δειγμάτων (100) μερικά από τα οποία, μάλιστα, δεν έδωσαν μετρήσεις. Ωστόσο, είναι μία εκ των ελαχίστων που έχουν γίνει σε πρόωρα νεογνά στην Ελλάδα, αλλά και στο σύνολο της διεθνούς βιβλιογραφίας. Τα αποτελέσματα της μελέτης θα επέτρεπαν να εξάγουμε πιο σαφή και πιο καλά τεκμηριωμένα συμπεράσματα για την επίδραση της χορήγησης ΠΔ με το *SMOFlipid 200 mg/mL* σκεύασμα στα λιπαρά οξέα του πλάσματος των πρόωρων νεογνών, αν γινόταν συνεκτίμηση και άλλων παραμέτρων, όπως τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, το ιστορικό, η παρουσία νόσου, η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής και η ανάλυση δεδομένων από το σύνολο του δείγματος.

Βιβλιογραφία

1. AMERICAN-ACADEMY-OF-PEDIATRICS 1985. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics*, 75, 976-86.
2. AMERICAN-PREGNANCY-ASSOCIATION. 2015. *Premature Birth Complications* [Online]. [Accessed].
3. ASCN/AIN 1996. Position paper on trans fatty acids. ASCN/AIN Task Force on Trans Fatty Acids. American Society for Clinical Nutrition and American Institute of Nutrition. *Am J Clin Nutr*, 63, 663-70.
4. BECK, S., WOJDYLA, D., SAY, L., BETRAN, A. P., MERIALDI, M., REQUEJO, J. H., RUBENS, C., MENON, R. & VAN LOOK, P. F. 2010. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*, 88, 31-8.
5. BERGHAUS, T. M., DEMMELMAIR H FAU - KOLETZKO, B. & KOLETZKO, B. 1998. Fatty acid composition of lipid classes in maternal and cord plasma at birth.
6. BILALI, A., BARTSOCAS, C. & VELONAKIS, E. 2012. Necrotizing enterocolitis and premature infants. *Archives of Hellenic Medicine*, 29, 290-310.
7. BLENCOWE, H., COUSENS S FAU - OESTERGAARD, M. Z., OESTERGAARD MZ FAU - CHOU, D., CHOU D FAU - MOLLER, A.-B., MOLLER AB FAU - NARWAL, R., NARWAL R FAU - ADLER, A., ADLER A FAU - VERA GARCIA, C., VERA GARCIA C FAU - ROHDE, S., ROHDE S FAU - SAY, L., SAY L FAU - LAWN, J. E. & LAWN, J. E. 2012. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 379, 2162-72.
8. BURDGE, G. C. & CALDER, P. C. 2005a. Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev*, 45, 581-97.
9. BURDGE, G. C. & CALDER, P. C. 2005b. α -Linolenic acid metabolism in adult humans: the effects of gender and age on conversion to longer-chain polyunsaturated fatty acids. *Eur J Lipid Sci* 107, 426-439.
10. CALDER, P. C. 2006. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 75, 197-202.
11. CARNIELLI, V. P., LUIJENDIJK IH FAU - VAN GOUDOEVER, J. B., VAN GOUDOEVER JB FAU - SULKERS, E. J., SULKERS EJ FAU - BOERLAGE, A. A., BOERLAGE AA FAU - DEGENHART, H. J., DEGENHART HJ FAU - SAUER, P. J. & SAUER, P. J. 1995. Feeding premature newborn infants palmitic acid in amounts and stereoisomeric position similar to that of human milk: effects on fat and mineral balance. *Am J Clin Nutr*, 61, 1037-42.
12. CHAUDHARI, S. & KADAM, S. 2006. Total parenteral nutrition in neonates. *Indian Pediatr*, 43, 953-64.
13. CRAWFORD, M. A., GOLFETTO, I., GHEBREMESKEL, K., MIN, Y., MOODLEY, T., POSTON, L., PHYLLACTOS, A., CUNNANE, S. & SCHMIDT, W. 2003. The potential role for arachidonic and docosahexaenoic acids in protection against some central nervous system injuries in preterm infants. *Lipids*, 38, 303-15.
14. DEMIRCAN, M., UGURALP, S., MUTUS, M., GURER, E. I., ATIK, E., TURHAN, F. & GURSOY, M. H. 1999. The effects of acetylsalicylic acid, interferon-alpha, and vitamin E on prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis: an experimental study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 28, 291-5.
15. DUDRICK, S. J. 2009. History of parenteral nutrition. *J Am Coll Nutr*, 28, 243-51.
16. ELIA, M. 1995. Changing concepts of nutrient requirements in disease: implications for artificial nutritional support. *Lancet*, 345, 1279-84.
17. ENGLER, M. M. & ENGLER, M. B. 2006. Omega-3 fatty acids: role in cardiovascular health and disease. *J Cardiovasc Nurs*, 21, 17-24, quiz 25-6.
18. FANAROFF, A. A., STOLL BJ FAU - WRIGHT, L. L., WRIGHT LL FAU - CARLO, W. A., CARLO WA FAU - EHRENKRANZ, R. A., EHRENKRANZ RA FAU - STARK, A. R., STARK AR FAU - BAUER, C. R., BAUER CR FAU - DONOVAN, E. F., DONOVAN EF FAU - KORONES, S. B., KORONES SB FAU - LAPTOOK, A. R., LAPTOOK AR FAU - LEMONS, J. A., LEMONS JA FAU - OH, W., OH W FAU - PAPILE, L.-A., PAPILE LA FAU - SHANKARAN, S., SHANKARAN S FAU - STEVENSON, D. K., STEVENSON DK FAU -

- TYSON, J. E., TYSON JE FAU - POOLE, W. K. & POOLE, W. K. 2007. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*, 196, 147.e1-8.
19. FUSCH, C., BAUER, K., BOHLES, H. J., JOCHUM, F., KOLETZKO, B., KRAWINKEL, M., KROHN, K., MUHLEBACH, S. & WORKING GROUP FOR DEVELOPING THE GUIDELINES FOR PARENTERAL NUTRITION OF THE GERMAN SOCIETY FOR NUTRITIONAL, M. 2009. Neonatology/Paediatrics - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13. *Ger Med Sci*, 7, Doc15.
 20. GAGLIARDI, L., BELLU R FAU - CARDILLI, V., CARDILLI V FAU - DE CURTIS, M. & DE CURTIS, M. 2008. Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 47, 206-10.
 21. GARGASZ, A. 2012. Neonatal and pediatric parenteral nutrition. *AACN Adv Crit Care*, 23, 451-64; quiz 465-6.
 22. GOBEL, Y., KOLETZKO, B., BOHLES, H. J., ENGELSBERGER, I., FORGET, D., LE BRUN, A., PETERS, J. & ZIMMERMANN, A. 2003. Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 37, 161-7.
 23. GOLDENBERG, R. L., CULHANE, J. F., IAMS, J. D. & ROMERO, R. 2008. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 371, 75-84.
 24. GOYENS, P. L., SPILKER ME FAU - ZOCK, P. L., ZOCK PL FAU - KATAN, M. B., KATAN MB FAU - MENSINK, R. P. & MENSINK, R. P. 2006. Conversion of alpha-linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of alpha-linolenic acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio. *Am J Clin Nutr*, 84, 44-53.
 25. GRIFFIN, B. A. 2008. How relevant is the ratio of dietary n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids to cardiovascular disease risk? Evidence from the OPTILIP study. *Curr Opin Lipidol*, 19, 57-62.
 26. GUILLET, R., STOLL BJ FAU - COTTEN, C. M., COTTEN CM FAU - GANTZ, M., GANTZ M FAU - MCDONALD, S., MCDONALD S FAU - POOLE, W. K., POOLE WK FAU - PHELPS, D. L. & PHELPS, D. L. 2006. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 117, e137-42.
 27. GUTHRIE, S. O., GORDON PV FAU - THOMAS, V., THOMAS V FAU - THORP, J. A., THORP JA FAU - PEABODY, J., PEABODY J FAU - CLARK, R. H. & CLARK, R. H. 2003. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol*, 23, 278-85.
 28. HINTZ, S. R., KENDRICK, D. E., STOLL, B. J., VOHR, B. R., FANAROFF, A. A., DONOVAN, E. F., POOLE, W. K., BLAKELY, M. L., WRIGHT, L., HIGGINS, R. & NETWORK, N. N. R. 2005. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*, 115, 696-703.
 29. HOLMAN, R. C., STOLL, B. J., CLARKE, M. J. & GLASS, R. I. 1997. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Public Health*, 87, 2026-31.
 30. HOLMAN, R. T. 1960. The ratio of trienoic: tetraenoic acids in tissue lipids as a measure of essential fatty acid requirement. *J Nutr*, 70, 405-10.
 31. HORNSTRA, G. 2000. Essential fatty acids in mothers and their neonates. *Am J Clin Nutr*, 71, 1262S-9S.
 32. HU, F. B., MANSON, J. E. & WILLETT, W. C. 2001. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *J Am Coll Nutr*, 20, 5-19.
 33. HULZEBOS, C. V. & SAUER, P. J. 2007. Energy requirements. *Semin Fetal Neonatal Med*, 12, 2-10.
 34. KOLETZKO, B., GOULET, O., HUNT, J., KROHN, K., SHAMIR, R., PARENTERAL NUTRITION GUIDELINES WORKING, G., EUROPEAN SOCIETY FOR CLINICAL, N., METABOLISM, EUROPEAN SOCIETY OF PAEDIATRIC GASTROENTEROLOGY, H., NUTRITION & EUROPEAN SOCIETY OF PAEDIATRIC, R. 2005. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 41 Suppl 2, S1-87.
 35. KOLETZKO, B., POINDEXTER, B. & UAUY, R. 2014. *Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines*, S. Karger AG.
 36. KRISTY M. HENDRICKS, C. D., W. ALLAN WALKER 2003. *Manual of Pediatric Nutrition Third Edition*, B.C. Decker.

37. KUIPERS, R. S., LUXWOLDA, M. F., OFFRINGA, P. J., BOERSMA, E. R., DIJCK-BROUWER, D. A. & MUSKIET, F. A. 2012. Fetal intrauterine whole body linoleic, arachidonic and docosahexaenoic acid contents and accretion rates. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 86, 13-20.
38. LAPILLONNE, A., GROH-WARGO, S., GONZALEZ, C. H. & UAUY, R. 2013a. Lipid needs of preterm infants: updated recommendations. *J Pediatr*, 162, S37-47.
39. LAPILLONNE, A., O'CONNOR, D. L., WANG, D. & RIGO, J. 2013b. Nutritional recommendations for the late-preterm infant and the preterm infant after hospital discharge. *J Pediatr*, 162, S90-100.
40. LEE, J. S. & POLIN, R. A. 2003. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol*, 8, 449-59.
41. LEE, S. K., MCMILLAN, D. D., OHLSSON, A., PENDRAY, M., SYNNESE, A., WHYTE, R., CHIEN, L. Y. & SALE, J. 2000. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. *Pediatrics*, 106, 1070-9.
42. LIN, P. W. & STOLL, B. J. 2006. Necrotising enterocolitis. *Lancet*, 368, 1271-83.
43. MORO, M., PEREZ-RODRIGUEZ J FAU - FIGUERAS-ALOY, J., FIGUERAS-ALOY J FAU - FERNANDEZ, C., FERNANDEZ C FAU - DOMENECH, E., DOMENECH E FAU - JIMENEZ, R., JIMENEZ R FAU - PEREZ-SHERIFF, V., PEREZ-SHERIFF V FAU - QUERO, J., QUERO J FAU - ROQUES, V. & ROQUES, V. 2009. Predischage morbidities in extremely and very low-birth-weight infants in Spanish neonatal units. *Am J Perinatol*, 26, 335-43.
44. MORRISON, J. J. & RENNIE, J. M. 1997. Clinical, scientific and ethical aspects of fetal and neonatal care at extremely preterm periods of gestation.
45. NAHED O. ELHASSAN, J. R. K. 2011. Parenteral Nutrition in the Neonatal Intensive Care Unit. *NeoReviews* 12, 130-140.
46. ORR, S. K., CHEN, C. T., SPECTOR, A. A. & BAZINET, R. P. 2017. *Lipid Metabolism: Polyunsaturated Fatty Acids* [Online]. [Accessed].
47. PATEL, P. & BHATIA, J. J. 2017. Total parenteral nutrition for premature infants: practice aspects. *J Nat Sci*, 3, e301.
48. PLOURDE, M. & CUNNANE, S. C. 2007. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl Physiol Nutr Metab*, 32, 619-34.
49. REICHMAN BL FAU - CHESSEX, P., CHESSEX P FAU - PUTET, G., PUTET G FAU - VERELLEN, G. J., VERELLEN GJ FAU - SMITH, J. M., SMITH JM FAU - HEIM, T., HEIM T FAU - SWYER, P. R. & SWYER, P. R. 1982. Partition of energy metabolism and energy cost of growth in the very low-birth-weight infant. *Pediatrics*, 69, 446-51.
50. RHOADS, J. E. 2001. The development of TPN: an interview with pioneer surgical nutritionist Jonathan E. Rhoads, MD. [Interview by Carolyn T. Spencer and Charlene Compher]. *J Am Diet Assoc*, 101, 747-50.
51. RISKIN A FAU - HARTMAN, C., HARTMAN C FAU - SHAMIR, R. & SHAMIR, R. 2015. Parenteral Nutrition in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Isr Med Assoc J*, 17, 310-5.
52. ROBERT BERKOW, A. J. F. 1992. *The Merck manual of diagnosis and therapy*, Rahway, N.J., Merck Research Laboratories.
53. RUMP, P., MENSINK, R. P., KESTER, A. D. & HORNSTRA, G. 2001. Essential fatty acid composition of plasma phospholipids and birth weight: a study in term neonates. *Am J Clin Nutr*, 73, 797-806.
54. RUXTON, C. H., CALDER, P. C., REED, S. C. & SIMPSON, M. J. 2005. The impact of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on human health. *Nutr Res Rev*, 18, 113-29.
55. SANKARAN, K., PUCKETT, B., LEE, D. S., SESHIA, M., BOULTON, J., QIU, Z., LEE, S. K. & CANADIAN NEONATAL, N. 2004. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 39, 366-72.
56. SARKAR, J. 2013. IVF raises risk of developmental problems in premature infants, finds study. *BMJ*, 346, f3404.
57. SCHAEFER, E. J. 2002. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr*, 75, 191-212.
58. SCHNABL, K. L., VAN AERDE JE FAU - THOMSON, A.-B., THOMSON AB FAU - CLANDININ, M.-T. & CLANDININ, M. T. 2008. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol*, 14, 2142-61.

59. SHAMSUDDIN, A. F. 2003. Brief History And Development Of Parenteral Nutrition Support. *Malaysian Journal of Pharmacy*, 1, 69-75.
60. SHULMAN, R. J. & PHILLIPS, S. 2003. Parenteral nutrition in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 36, 587-607.
61. SIMOPOULOS, A. P. 1991. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr*, 54, 438-63.
62. SIMOPOULOS, A. P. 2000. Human requirement for N-3 polyunsaturated fatty acids. *Poult Sci*, 79, 961-70.
63. SIMOPOULOS, A. P. 2002. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*, 56, 365-79.
64. SIMOPOULOS, A. P. 2006. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed Pharmacother*, 60, 502-7.
65. SKILLMAN, H. E. & WISCHMEYER, P. E. 2008. Nutrition therapy in critically ill infants and children. *J Parenter Enteral Nutr*, 32, 520-34.
66. SLICKER, J. & VERMILYEA, S. 2009. Pediatric parenteral nutrition: putting the microscope on macronutrients and micronutrients. *Nutr Clin Pract*, 24, 481-6.
67. SMIT, E. N., MUSKIET, F. A. & BOERSMA, E. R. 2004. The possible role of essential fatty acids in the pathophysiology of malnutrition: a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 71, 241-50.
68. STANLEY, J. C., ELSOM, R. L., CALDER, P. C., GRIFFIN, B. A., HARRIS, W. S., JEBB, S. A., LOVEGROVE, J. A., MOORE, C. S., RIEMERSMA, R. A. & SANDERS, T. A. 2007. UK Food Standards Agency Workshop Report: the effects of the dietary n-6:n-3 fatty acid ratio on cardiovascular health. *Br J Nutr*, 98, 1305-10.
69. STOLL, B. J. 1994. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clinics in Perinatology*, 21, 205-218.
70. STOLL BJ FAU - KANTO, W. P., JR., KANTO WP JR FAU - GLASS, R. I., GLASS RI FAU - NAHMIAS, A. J., NAHMIAS AJ FAU - BRANN, A. W., JR. & BRANN, A. W., JR. 1980. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: a case control study. *J Pediatr*, 96, 447-51.
71. STRAARUP, E. M., LAURITZEN, L., FAERK, J., HOY DECEASED, C. E. & MICHAELSEN, K. F. 2006. The stereospecific triacylglycerol structures and Fatty Acid profiles of human milk and infant formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 42, 293-9.
72. TALLO, C. P., VOHR, B., OH, W., RUBIN, L. P., SEIFER, D. B. & HANING, R. V., JR. 1995. Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization. *J Pediatr*, 127, 794-800.
73. USDA 2015. National Nutrient Database
74. VALENTINE, C. J. & PUTHOFF, T. D. 2007. Enhancing parenteral nutrition therapy for the neonate. *Nutr Clin Pract*, 22, 183-93.
75. VELAPHI, S. 2011. Nutritional requirements and parenteral nutrition in preterm infants. *South African Journal of Clinical Nutrition*, 24, 27-31.
76. WALL, R., ROSS, R. P., FITZGERALD, G. F. & STANTON, C. 2010. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev*, 68, 280-9.
77. WORLD-HEALTH-ORGANIZATION 2018. Preterm birth
78. ZEITLIN, J., SZAMOTULSKA, K., DREWNIAK, N., MOHANGOO, A. D., CHALMERS, J., SAKKEUS, L., IRGENS, L., GATT, M., GISSLER, M. & BLONDEL, B. 2013. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 120, 1356-1365.
79. HEALTHFOUNDATION.ORG. *Healthy Fat Choices* [Online]. [Accessed 2019].
80. ΚΩΝΣΤΑΝΤΑΡΑΣ, Η. 1990. *Σύγχρονη Νεογνολογία*, Αθήνα.
81. ΚΩΣΤΑΛΟΣ, Χ. 1996. *Νεογνολογία*, Αθήνα.
82. ΣΚΟΥΡΟΛΙΑΚΟΥ, Μ. Γ. 2015. *Εντερική και παρεντερική διατροφή: Θεωρία και εφαρμογές*, Αθήνα ΕΣΠΙ Εκδοτική.

Παράρτημα

12:0				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	16	0,3 ± 0,2	<0,001
	20	16	0,7 ± 0,3	
SMOF	0	13	0,4 ±0,3	0,404
	20	13	0,5 ± 0,4	
14:0				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	45	0,6 ± 0,1	<0,001
	20	45	1,0 ± 0,5	
SMOF	0	43	0,7 ± 0,1	<0,001
	20	43	1,0 ± 0,3	
16:0				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	42	27,5 ± 2,8	<0,001
	20	42	24,9 ± 2,0	
SMOF	0	38	28,1 ± 1,5	<0,001
	20	38	25,3 ± 1,7	
16:1ω9				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	45	0,7 ± 0,2	<0,001
	20	45	0,4 ± 0,1	
SMOF	0	43	0,8 ± 0,1	<0,001
	20	43	0,5 ± 0,1	
16:1ω7				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	45	3,3 ± 1,0	0,748
	20	45	3,2 ± 1,7	
SMOF	0	43	3,6 ± 1,0	0,010
	20	43	3,0 ± 1,3	
17:0				

	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	31	0,3 ± 0,1	0,014
	20	31	0,2 ± 0,1	
SMOF	0	29	0,2 ± 0,0	<0,001
	20	29	0,2 ± 0,0	
18:0				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	40	10,5 ± 2,1	0,468
	20	40	10,2 ± 1,7	
SMOF	0	38	10,7 ± 1,8	0,971
	20	38	10,5 ± 1,5	
18:1ω9				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	41	20,0 ± 2,8	0,534
	20	41	19,7 ± 2,6	
SMOF	0	38	21,7 ± 2,9	0,008
	20	38	23,7 ± 3,9	
18:1ω7				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	45	2,8 ±0,6	<0,001
	20	45	2,4 ± 0,4	
SMOF	0	43	3,1 ± 0,5	<0,001
	20	43	2,3 ± 0,4	
18:2ω6				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	39	8,9 ± 3,8	<0,001
	20	39	19,8 ± 4,0	
SMOF	0	38	9,0 ± 2,9	<0,001
	20	38	17,9 ± 2,9	
18:3ω6				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p

INTRA	0	44	0,6 ± 0,3	0,380
	20	44	0,7 ± 0,4	
SMOF	0	43	0,6 ± 0,2	0,095
	20	43	0,5 ± 0,2	
18:3ω3				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	43	0,3 ± 0,5	<0,001
	20	43	0,6 ± 0,6	
SMOF	0	38	0,2 ± 0,1	<0,001
	20	38	0,4 ± 0,3	
20:0				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	45	0,5 ± 0,2	<0,001
	20	45	0,4 ± 0,1	
SMOF	0	43	0,7 ± 0,2	<0,001
	20	43	0,5 ± 0,2	
20:1ω9				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	16	0,1 ± 0,0	0,196
	20	16	0,1 ± 0,0	
SMOF	0	16	0,1 ± 0,0	0,030
	20	16	0,2 ± 0,0	
20:2ω6				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	43	0,6 ± 0,3	0,187
	20	43	0,5 ± 0,2	
SMOF	0	42	0,8 ± 0,3	0,010
	20	42	0,5 ± 2,4	
20:3ω6				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	45	2,8 ± 2,2	0,002

	20	45	2,0 ± 1,0	
SMOF	0	43	1,5 ± 0,4	<0,001
	20	43	1,3 ± 0,4	
20:4ω6				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	43	10,3 ± 3,2	<0,001
	20	43	5,9 ± 1,5	
SMOF	0	37	10,1 ± 2,4	<0,001
	20	37	4,7 ± 1,3	
20:5ω3				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	43	0,1 ± 0,1	<0,001
	20	43	0,2 ± 0,2	
SMOF	0	38	0,1 ± 0,2	<0,001
	20	38	0,7 ± 0,4	
22:0				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	39	0,7 ± 0,2	<0,001
	20	39	0,6 ± 0,1	
SMOF	0	43	0,6 ± 0,1	0,020
	20	43	0,6 ± 0,1	
22:5ω3				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	44	0,2 ± 0,1	<0,001
	20	44	0,2 ± 0,1	
SMOF	0	42	0,3 ± 0,1	<0,001
	20	42	0,1 ± 0,1	
24:0				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	42	0,7 ± 0,2	<0,001
	20	42	0,5 ± 0,1	

SMOF	0	34	0,5 ± 0,1	0,131
	20	34	0,5 ± 0,1	
22:6ω3				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	43	1,5 ± 0,4	<0,001
	20	43	1,0 ± 0,4	
SMOF	0	38	1,4 ± 0,3	<0,001
	20	38	1,2 ± 0,4	
24:1ω9				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	45	1,3 ± 0,3	<0,001
	20	45	1,0 ± 0,3	
SMOF	0	43	1,4 ± 0,2	0,014
	20	43	1,2 ± 0,3	
SFA				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	43	49,9 ± 13,7	0,003
	20	43	48,3 ± 15,1	
SMOF	0	38	41,7 ± 2,5	0,034
	20	38	61,9 ± 28,8	
MUFA				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	43	28,0 ± 5,0	0,154
	20	43	26,6 ± 4,6	
SMOF	0	38	31,1 ± 4,1	0,904
	20	38	31,2 ± 4,2	
PUFA				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	43	26,1 ± 4,9	<0,001
	20	43	29,7 ± 6,7	

SMOF	0	38	24,2 ± 3,6	0,001
	20	38	27,2 ± 3,7	
ω-6				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	43	24,0 ± 4,9	<0,001
	20	43	27,7 ± 6,8	
SMOF	0	38	22,1 ± 3,6	0,002
	20	38	24,9 ± 3,8	
ω-3				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	43	2,0 ± 0,4	0,006
	20	43	1,8 ± 0,6	
SMOF	0	38	2,0 ± 0,4	0,607
	20	38	2,0 ± 0,7	
ω-6/ω-3				
	t	N	Mean ± Std. Deviation (%)	p
INTRA	0	43	12,2 ± 3,0	<0,001
	20	43	17,4 ± 6,2	
SMOF	0	38	11,6 ± 2,9	0,078
	20	38	13,8 ± 5,3	

Συγκεντρωτικός πίνακας αποτελεσμάτων στατιστικής ανάλυσης όλων των λιπαρών οξέων που προσδιορίστηκαν και των κατηγοριών τους.

