

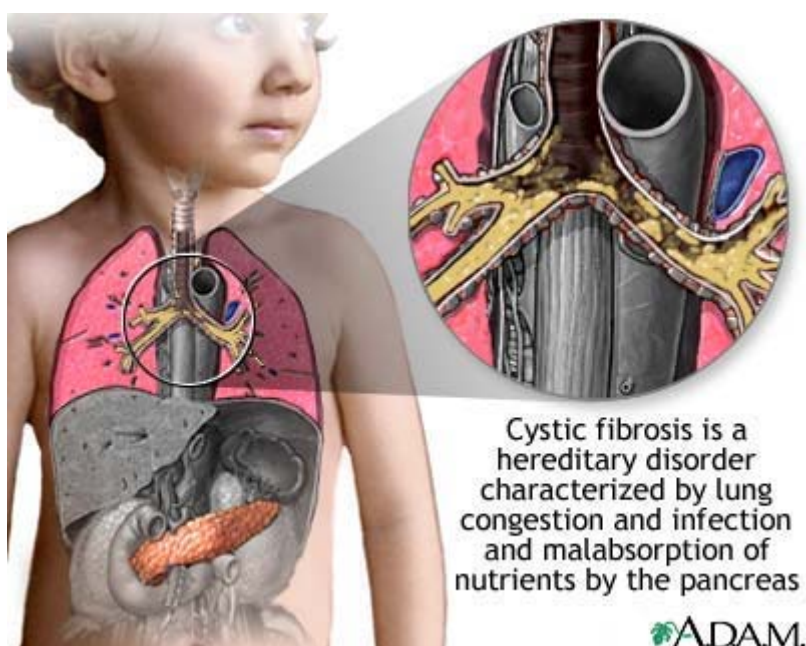


ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

"ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ"



ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ: ΚΑΝΕΛΛΟΠΟΥΛΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΑΜ 20065

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Α. ΖΑΜΠΕΛΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΞΕΤΑΣΗΣ: Α. ΖΑΜΠΕΛΑΣ

Ε. ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ

Φ. ΣΚΟΠΟΥΛΗ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2004

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<i>Αντί προλόγου</i>	4
Περίληψη	5
Εισαγωγή	6
Κεφάλαιο 1 – Κυστική Ίνωση	7
1.1 Ιστορική αναδρομή	8
1.2 Πρόγνωση	9
1.3 Γενετική βάση της ασθένειας	10
1.4 Παθοφυσιολογία	13
1.4.1 Πνεύμονες και αναπνευστικό σύστημα	13
1.4.2 Πάγκρεας	14
1.4.3 Γαστρεντερικό σύστημα	15
1.4.4 Ιδρωτοποιοί αδένες	16
1.4.5 Αναπαραγωγικό σύστημα	16
1.5 Διάγνωση	18
1.6 Θεραπευτική αντιμετώπιση	20
Κεφάλαιο 2 – Διατροφική κατάσταση και κυστική ίνωση	22
2.1 Εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης	23
2.2 Αιτίες υποθρεψίας	25
2.3 Επιπτώσεις υποθρεψίας	28
2.4 Διατροφική παρέμβαση	29
2.5 Παγκρεατικά ένζυμα	31
Κεφάλαιο 3 – Ενέργεια και μακροθρεπτικά συστατικά	33
3.1 Ενέργεια	34
3.2 Πρωτεΐνες	35
3.3 Λιπίδια	36
3.4 Υδατάνθρακες	38

Κεφάλαιο 4 – Βιταμίνες	40
4.1 Βιταμίνη Α	41
4.2 Βιταμίνη D	44
4.3 Βιταμίνη Ε	47
4.4 Βιταμίνη Κ	49
4.5 Βιταμίνη C	52
4.6 Βιταμίνη B ₁₂	54
Κεφάλαιο 5 – Μέταλλα και ιχνοστοιχεία	55
5.1 Νάτριο (Na)	56
5.2 Χλώριο (Cl)	59
5.3 Ασβέστιο (Ca)	61
5.4 Μαγνήσιο (Mg)	64
5.5 Σίδηρος (Fe)	66
5.6 Ψευδάργυρος (Zn)	69
5.7 Σελήνιο (Se)	72
Συμπέρασμα	74
Επίλογος	75
<i>Παράρτημα 1</i>	76
<i>Παράρτημα 2</i>	79
Βιβλιογραφία	80

Αντί προλόγου...

The Story of 65 Roses



65 Roses[®] is what some children with CF call their disease because the words are much easier for them to pronounce. Mary G. Weiss became a volunteer for the Cystic Fibrosis Foundation in 1965 after learning that her three little boys had CF. Her duty was to call every civic club, social and service

organization seeking financial support for CF research. Mary's 4-year old son, Richard, listened closely to his mother as she made each call. After several calls, Richard came into the room and told his Mom, "I know what you are working for." Mary was dumbstruck because Richard did not know what she was doing, nor did he know that he had cystic fibrosis. With some trepidation, Mary posed the question, "What am I working for, Richard?" "You are working for 65 Roses," he answered so sweetly. Mary was speechless. She went over to him and tenderly pressed his body to hers. He could not see the tears running down Mary's cheeks as she stammered, "Yes Richard, I'm working for 65 Roses."

For 39 years, the term "65 Roses" has been used by children of all ages to describe their disease. But, making it easier to say does not make CF any easier to live with. The "65 Roses" story has captured the hearts and emotions of all who have heard it. The rose, appropriately the ancient symbol of love, has become a symbol of the Cystic Fibrosis Foundation.

"65 Roses[®]" is a registered trademark of the Cystic Fibrosis Foundation.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κυστική ίνωση είναι μια κληρονομική ασθένεια που προσβάλλει κύρια το αναπνευστικό σύστημα με επιδράσεις και σε άλλα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Είναι μία νόσος στην οποία η διατροφική παρέμβαση παίζει βασικό ρόλο για την εξέλιξή της και για τη βελτίωση της κλινικής της εικόνας. Η ενεργειακή κάλυψη των ασθενών αυτών είναι ιδιαίτερα σημαντική και ακολουθεί η εξασφάλιση ισορροπίας μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών. Από τις βιταμίνες, αυτές που παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω της συχνά παρατηρούμενης ανεπάρκειάς τους είναι οι λιποδιαλυτές A,D,E,K καθώς και η βιταμίνη C λόγω της αντιοξειδωτικής της δράσης. Διαταραγμένη είναι επιπλέον και η ισορροπία των ηλεκτρολυτών, με αποτέλεσμα να δίνεται έμφαση στην αναπλήρωση των αποθεμάτων Na και Cl που αποβάλλονται σε μεγάλες ποσότητες στον ιδρώτα των ασθενών. Το Ca έχει γίνει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας, διότι οι ασθενείς με κυστική ίνωση εμφανίζουν συχνά ανεπάρκεια με επακόλουθα προβλήματα στα οστά. Αυξημένες απώλειες λόγω στεατόρροιας παρατηρούνται και για άλλα ιχνοστοιχεία όπως το Mg, ο Zn και το Se. Οι συνέπειες για τον οργανισμό αναφέρονται στην πορεία, αλλά είναι βέβαιο ότι η επιστημονική έρευνα χρειάζεται να επεκταθεί προκειμένου να εδραιωθούν οι ήδη υπάρχουσες θεωρίες και να μελετηθεί η συνεισφορά και των υπόλοιπων μικροθρεπτικών συστατικών στην πορεία και εξέλιξη της νόσου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μία από τις πιο κοινές ανθρώπινες γενετικές διαταραχές είναι η κυστική ίνωση, η οποία οφείλεται σε ένα απλό υπολειπόμενο αλληλόμορφο γονίδιο. Παρόλο που η κυστική ίνωση παραμένει μία από τις πιο κοινές θανατηφόρες γενετικές ανωμαλίες ιδίως μεταξύ των λευκών, παρατηρούνται κρούσματα και μεταξύ άλλων πληθυσμών. Περίπου το 2% με 5% των λευκών είναι ετεροζυγώτες και τα κρούσματα κυστικής ίνωσης μεταξύ τους είναι 1:2500 γεννήσεις. Το προσδόκιμο ζωής έχει βελτιωθεί σημαντικά εξαιτίας της επιστημονικής προόδου και της ανάπτυξης αποτελεσματικών διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων, συμπεριλαμβανομένης και της διατροφικής παρέμβασης.

Στην κυστική ίνωση έχουμε δυσλειτουργία του μεταβολισμού των πρωτεϊνών. Πολλά από τα εσωτερικά όργανα έχουν προσβληθεί, συμπεριλαμβάνοντας το αναπνευστικό και το πεπτικό σύστημα. Οι ασθενείς έχουν αυξημένη ποσότητα βλέννας στις αναπνευστικές οδούς, γεγονός που οδηγεί σε δυσχέρεια της αναπνοής και σταδιακή απόφραξη των αεραγωγών. Συχνά απειλούνται από δευτερογενείς επιπλοκές και προσβολές από μολυσματικές ασθένειες. Επίσης έχουν προβλήματα και στη θρέψη, γιατί η τροφή δεν μπορεί να διασπαστεί και τα περισσότερα λίπη και οι πρωτεΐνες δεν απορροφούνται από το λεπτό έντερο. Η ασθένεια εμφανίζεται νωρίς στην παιδική ηλικία και συνήθως οδηγεί σε έναν πρόωρο θάνατο. Η θεραπεία, που είναι δυνατή ως ένα βαθμό περιλαμβάνει ειδική δίαιτα, συνεχή παροχή αντιβιοτικών και ειδικών φαρμάκων για την καλή λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 – ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Παρόλο που από τις αρχές του 1900 είχαν αρχίσει να δημοσιεύονται άρθρα σε ιατρικά περιοδικά περιγράφοντας περιπτώσεις βρεφών με παγκρεατικές δυσλειτουργίες και αναπνευστικά προβλήματα, κανένας δεν έκανε λόγο για μια και μόνη πάθηση με τόσο μεγάλη ποικιλομορφία συμπτωμάτων. Αντιθέτως, οι γιατροί θεωρούσαν ότι τα συμπτώματα ανήκαν σε διαφορετικές παθήσεις. Η κυστική ίνωση ως ασθένεια περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Ελβετό παιδίατρο Guido Faconi το 1928, ενώ το 1938 η Dorothy Andersen του Πανεπιστημίου της Columbia δημοσίευσε την πρώτη αναλυτική περιγραφή των συμπτωμάτων της κυστικής ίνωσης. Ακολούθησε πληθώρα ερευνών και αναλύσεων, οι οποίες κατέληξαν στα τέλη της δεκαετίας του 1940 στη διαπίστωση ότι πρόκειται για μια κληρονομική ασθένεια που οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου CFTR. Η επισταμένη και ενδελεχής μελέτη της πάθησης οδήγησε το 1952 τον Paul di Sant-Agnese και τους συνεργάτες του από το Πανεπιστήμιο της Columbia στη δημιουργία του διαγνωστικού τεστ ιδρώτα για την κυστική ίνωση, το οποίο βασίζεται στη διαταραχή των ηλεκτρολυτών στον πάσχοντα οργανισμό [1].

1.2 ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Το προσδόκιμο ζωής έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Πληροφορίες που προέρχονται από βρετανικές καταγραφές δείχνουν ότι η μέση ηλικία θανάτου σε ασθενείς με κυστική ίνωση έχει αυξηθεί από 8,4 χρόνια το 1969 σε 14,3 χρόνια το 2000 και ο μέσος όρος ζωής έχει επίσης αυξηθεί από 14 χρόνια το 1969 σε 32 χρόνια το 2000. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταγραφεί και σε άλλες χώρες με κάποιες αποκλίσεις ωστόσο που οφείλονται στις ακολουθούμενες θεραπευτικές αγωγές, στο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των ανθρώπων και στη δυνατότητα πρόσβασης τους σε εξειδικευμένα θεραπευτικά κέντρα [2].

Η άσχημη διατροφική κατάσταση, η ανεπαρκής αναπνευστική λειτουργία και ο βακτηριακός αποικισμός των αεραγωγών είναι ισχυροί αρνητικοί δείκτες για πρόγνωση. Η θνησιμότητα στην κυστική ίνωση συνδέεται με την επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας [3].

Ωστόσο, σε άτομα με ικανοποιητική παγκρεατική λειτουργία το προσδόκιμο ζωής μπορεί να φτάσει ακόμα και τα 50 χρόνια [4]. Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με ευνοϊκή πρόγνωση είναι το αρρεν φύλο, η απουσία αποικίας *P aeruginosa* στο αναπνευστικό σύστημα, η καλή λειτουργία του γαστρεντερικού σωλήνα, η υποστήριξη της οικογένειας και η συμμόρφωση με τη θεραπευτική αγωγή [3].

1.3 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΒΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ

Η κυστική ίνωση είναι μια γενετική πάθηση με συχνότερη εμφάνιση στην Καυκάσια φυλή, που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Αυτό σημαίνει ότι για να γεννηθεί παιδί (ανεξαρτήτου φύλου) με τη νόσο θα πρέπει να έχει κληρονομήσει και από τους δύο γονείς το συγκεκριμένο γονίδιο (ομοζυγώτης) [5].

Μόλις το 1989 ανακαλύφθηκε το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την κυστική ίνωση. Το μέγεθός του είναι 230kb, εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 7 και κωδικοποιεί ένα συγκεκριμένο πολυπεπτιδίο-πρωτεΐνη 1480 αμινοξέων που ονομάζεται cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). Το CFTR ενεργοποιείται από το cAMP και λειτουργεί σαν δίαυλος ιόντων χλωρίου στις επιθηλιακές μεμβράνες [2,6]. Η δράση του CFTR είναι μεγαλύτερη στα κύτταρα των εξωκρινών αδένων και κυρίως στο πάγκρεας, στους ιδρωτοποιούς αδένες, στους βλεννογόνους των πνευμόνων και στα σπερματικά σωληνάρια του αρσενικού αναπαραγωγικού συστήματος [1]. Το CFTR αποτελείται από 5 βασικές δομικές περιοχές ή τομείς. Δύο από τους τομείς διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη δημιουργώντας ένα δίαυλο μέσω του οποίου μεταβιβάζονται τα ιόντα χλωρίου. Δύο άλλοι τομείς εντοπίζονται στο κυτόπλασμα όπου μετέχουν στο σχηματισμό δεσμών προς δημιουργία νουκλεοτιδίων και κυρίως ATP. Η τελευταία δομική περιοχή εντοπίζεται ενδοκυτταρικά και ονομάζεται υδροφιλικός ρυθμιστικός τομέας διότι ελέγχει τη δραστηριότητα και τη διαπερατότητα του CFTR διαύλου [1,7,8].

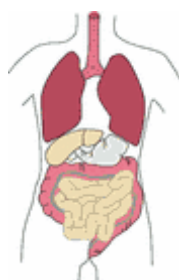
Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί περισσότερες από 1000 μεταλλάξεις του γονιδίου του CFTR. Οι μεταλλάξεις αυτές μπορούν να ταξινομηθούν σε 6 κατηγορίες: 1) Μη σύνθεση του CFTR λόγω ελλείψεων κατά τη διαδικασία

κωδικοποίησής του, 2) Παραγωγή μη φυσιολογικού CFTR το οποίο δεν μπορεί να διαφύγει του ενδοπλασματικού δικτύου, 3) Παραγωγή και ενδοκυτταρική μεταφορά CFTR, αλλά μείωση της δραστηριότητας και της ρυθμιστικής του ικανότητας στην κυτταρική μεμβράνη, 4) Το CFTR εκφράζεται πλήρως στην κυτταρική μεμβράνη, αλλά η ρύθμιση της μεταφοράς των ιόντων χλωρίου είναι περιορισμένη, 5) Μερική έλλειψη στην παραγωγή ή στην κωδικοποίηση του CFTR και 6) Ελαττωματική ρύθμιση ή διαφορετικοί δίαυλοι. Οι κατηγορίες 1-3 είναι οι πιο συχνές και συνδέονται με παγκρεατική ανεπάρκεια, ενώ ασθενείς στους οποίους παρατηρούνται οι σπανιότερες 4-6 κατηγορίες μεταλλάξεων δεν παρουσιάζουν ανεπάρκεια. Η πιο συχνή μετάλλαξη που παρατηρείται παγκοσμίως είναι αυτή της δεύτερης κατηγορίας, η οποία οφείλεται σε έλλειψη της φαινυλαλανίνης στη θέση 508 (F508del) του CFTR [2,4]. Περιβαλλοντικοί παράγοντες, γονίδια διαφορετικά από το CFTR ή και τα δύο μαζί, τροποποιούν την ανάπτυξη, την εξέλιξη και τη βαρύτητα της νόσου [2,8,9].

Το CFTR εκτός από το ρόλο του σε δίαυλος ιόντων χλωρίου ρυθμίζει και τη λειτουργία άλλων οδών που λαμβάνουν χώρα στη μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων. Στα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών σε ασθενείς με κυστική ίνωση, η αδιαπερατότητα για τα ιόντα χλωρίου που οφείλεται στο μεταλλαγμένο CFTR, καθώς και η αυξημένη απορρόφηση ιόντων νατρίου που οφείλεται στους επιθηλιακούς διαύλους νατρίου, αυξάνουν τη διαφορά δυναμικού στη μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων (φυσιολογικά $<30\text{mV}$, κυστική ίνωση $>35\text{mV}$). Το αν η δραστηριότητα αυτών των διαύλων νατρίου είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη δράση του CFTR ή αν ενεργοποιείται απευθείας από το CFTR δεν είναι γνωστό [2,6,9,10].

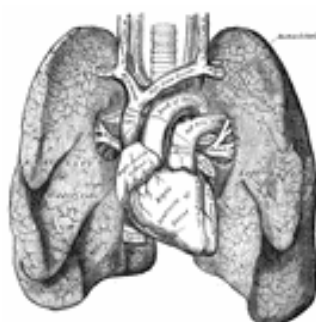
Τέλος υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι το CFTR εμπλέκεται και στη μεταφορά ιόντων HCO_3^- , είτε μεταφέροντάς τα απευθείας, είτε ρυθμίζοντας τη μεταφορά τους μέσω των μεμβρανών των επιθηλιακών κυττάρων [2,11].

1.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ



Η μειωμένη δραστικότητα των διαύλων χλωρίου λόγω ελαττωματικής σύνθεσης του CFTR έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση των εκκρίσεων των ιόντων χλωρίου και επομένως τη μείωση της μεταφοράς νερού το οποίο συνοδεύει το χλώριο. Αυτή η κατάσταση οδηγεί σε ανεπαρκή υδάτωση των διαφόρων μακρομορίων και παρουσία παχύρρευστης βλέννας γύρω από τα προσβεβλημένα όργανα [2].

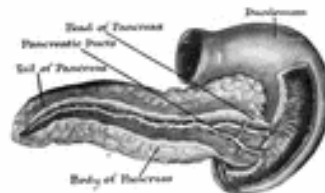
1.4.1 ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ



Οι βλεννογόνοι αδένες παράγουν μεγάλες ποσότητες παχύρρευστων εκκρίσεων οι οποίες επικάθονται στους αεραγωγούς και φράσσουν τα μικρά βρογχιόλια. Η στάσιμη βλέννα αποτελεί εστία μικροοργανισμών κι έτσι δημιουργούνται μολύνσεις που μετατρέπουν τις εκκρίσεις από βλεννώδεις σε πυώδεις. Τα παθογόνα βακτήρια που ευθύνονται για τις χρόνιες πνευμονικές μολύνσεις των ασθενών με κυστική ίνωση είναι κυρίως τα εξής: *Pseudomonas*

aeruginosa, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*, *Escherichia coli* και *Klebsiella pneumoniae* [2,4,6]. Τα τοιχώματα των αεραγωγών εμφανίζουν ποικίλα επίπεδα μόλυνσης και σταδιακά γίνονται πιο παχιά από τα στρώματα βλέννας που επικάθονται σε αυτά, οδηγώντας στη δημιουργία βρογχιεκτασίας. Επίμονη βλεννώδης απόφραξη των αεραγωγών οδηγεί σε ατελεκτασία. Η εξέλιξη της νόσου οδηγεί σε σταδιακή καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος, λόγω των συχνών αλλαγών στα βρογχιόλια. Σε προχωρημένο στάδιο, λόγω της παρατεταμένης υποξαιμίας εμφανίζεται πνευμονική ανεπάρκεια. Η βαρύτητα της κυστικής ίνωσης και το προσδόκιμο ζωής εξαρτάται κυρίως από την κατάσταση των πνευμόνων του ασθενούς [1,5].

1.4.2 ΠΑΓΚΡΕΑΣ



Ένα ποσοστό 90% των ασθενών με κυστική ίνωση παρουσιάζει παγκρεατική ανεπάρκεια, η οποία οφείλεται σε απόφραξη των παγκρεατικών πόρων με παχύρρευστη βλέννα και μειωμένες παγκρεατικές εκκρίσεις χαμηλής περιεκτικότητας σε HCO_3^- . Τα πεπτικά προένζυμα απουσία αρκετού νερού και HCO_3^- , παραμένουν στον παγκρεατικό πόρο, ενεργοποιούνται πρόωρα και τελικά οδηγούν σε καταστροφή των ιστών. Η δυσαπορρόφηση που παρατηρείται έχει σαν αποτέλεσμα το άτομο να μη μπορεί να καλύψει τις αυξημένες λόγω μεταβολικού στρες ενεργειακές του ανάγκες. Παράλληλα, εξαιτίας των μολύνσεων

των αεραγωγών παρατηρείται μειωμένη όρεξη και έμεση που συμβάλλουν περαιτέρω στην εμφάνιση υποθρεψίας [1,2].

Στην πρώτη δεκαετία της ζωής του ασθενούς η εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη είναι σπάνια, καθώς τα κύτταρα του Langerhans είναι αρχικά ανεπηρέαστα από τη σταδιακή καταστροφή του παγκρεατικού ιστού. Η εξέλιξη της νόσου όμως οδηγεί στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2 σαν αποτέλεσμα μειωμένης και καθυστερημένης έκκρισης ινσουλίνης καθώς και αυξημένης ινσουλινοαντίστασης [1,2,5].

1.4.3 ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ



Οι πιο συχνές επιπλοκές του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς με κυστική ίνωση είναι η δυσκοιλιότητα, η πρόπτωση του ορθού, ο ειλεός και η εντερική απόφραξη (DIOS). Τα δύο πρώτα συμπτώματα είναι συνήθως αποτέλεσμα της υπερβολικής χορήγησης παγκρεατικών ενζύμων και διορθώνονται με τη σταδιακή μείωση της δόσης τους [12]. Ο ειλεός εμφανίζεται σε ποσοστό 7% με 20% των βρεφών με κυστική ίνωση [12,13]. Απόφραξη του τελικού τμήματος του ειλεού εμποδίζει τη διέλευση του εντερικού περιεχομένου και μπορεί να οδηγήσει σε νέκρωση τμήματος του εντέρου, διάτρησή του και περιτονίτιδα [12]. Το DIOS είναι ένα σύνδρομο απόφραξης του εντέρου που

οφείλεται σε οξεία ή χρόνια απόφραξη τμήματός του εξαιτίας της συγκέντρωσης κολλώδους μάζας βλέννας και κοπράνων στο εγκάρσιο και κατión κόλον. Η επιπλοκή αυτή μπορεί να προληφθεί με τη χορήγηση δίαιτας υψηλής σε φυτικές ίνες, με καθαρτικά καθώς και με το φάρμακο cisapride [5,12].

Άλλες γαστρεντερικές επιπλοκές που μπορεί να συνοδεύουν την κυστική ίνωση είναι συμπτώματα από το ήπαρ και τη χολή, όπως χολόσταση και στεάτωση [11,14]. Η αυξημένη απώλεια χολικών οξέων με τα κόπρανα και η ακόλουθη μείωση των αποθεμάτων χολικών αλάτων οδηγούν σε αυξημένες πιθανότητες χολολιθίασης [2,11].

1.4.4 ΙΔΡΩΤΟΠΟΙΟΙ ΑΔΕΝΕΣ

Ο ιδρώτας των ασθενών με κυστική ίνωση έχει υψηλή συγκέντρωση νατρίου και χλωρίου, περίπου 5 φορές πάνω από τα φυσιολογικά όρια. Αυτή η ιδιαιτερότητα είναι το κλειδί για την καθιέρωση του τεστ ιδρώτα ως διαγνωστικού κριτηρίου για την πάθηση. Σε θερμά κλίματα οι υπερβολικές απώλειες άλατος στον ιδρώτα μπορεί να οδηγήσουν σε μεταβολική αλκάλωση και θερμική εξάντληση [1,5].

1.4.5 ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το 98% των ανδρών με κυστική ίνωση παρουσιάζει στειρότητα και αζωοσπερμία εξαιτίας ατροφίας ή απόφραξης των σπερματικών σωληναρίων, παρόλο που η σπερματογένεση γίνεται φυσιολογικά.

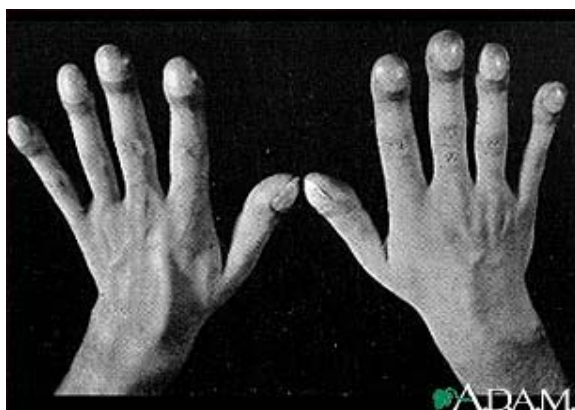
Οι γυναίκες με κυστική ίνωση παρουσιάζουν μειωμένη γονιμότητα, αλλά όχι στα ίδια υψηλά ποσοστά με τους άνδρες. Η αιτία της μειωμένης γονιμότητας των

γυναικών είναι η έκκριση παχύρρευστης βλέννας και η μειωμένη υδάτωση του κόλπου [1,2,5].

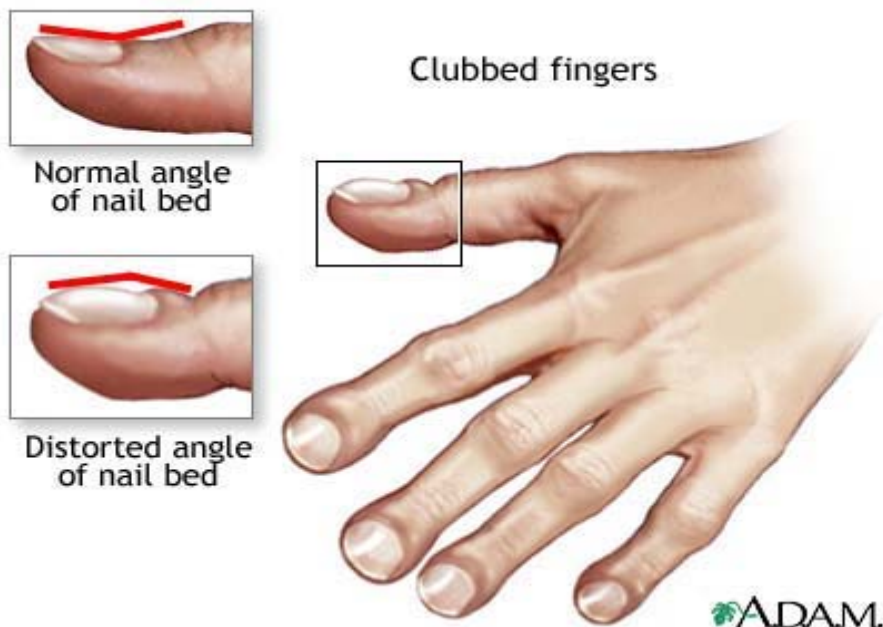
1.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της κυστικής ίνωσης γίνεται βάσει των κλινικών συμπτωμάτων και επιβεβαιώνεται από ενδείξεις υψηλών επιπέδων νατρίου και χλωρίου στον ιδρώτα [5]. Τα κλινικά σημεία για τη διάγνωση της κυστικής ίνωσης είναι τα ακόλουθα:

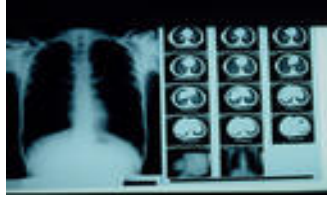
- Σακχαρώδης διαβήτης με συμπτώματα από το αναπνευστικό



- Πληκτροδακτυλία



- Χρόνιος παραγωγικός βήχας
- Αποικίες παθογόνων μικροοργανισμών στους αεραγωγούς



- Απόφραξη αεραγωγών
- Ρινικοί πολύποδες
- Ειλεός
- Σύνδρομο εντερικής απόφραξης (DIOS)
- Παγκρεατική ανεπάρκεια
- Παγκρεατίτιδα
- Ηπατική κίρρωση
- Οίδημα με υποπρωτεϊναιμία
- Έλλειψη λιποδιαλυτών βιταμινών

Επιπροσθέτως, ένα επιβαρημένο οικογενειακό ιστορικό ή ένας θετικός προγεννητικός έλεγχος μπορεί να είναι χρήσιμα στοιχεία διάγνωσης κυστικής ίνωσης. Η μη φυσιολογική μεταφορά ιόντων φαίνεται από τις υψηλές συγκεντρώσεις νατρίου και χλωρίου στον ιδρώτα και από την αυξημένη διαφορά ηλεκτρικού δυναμικού στο ρινικό επιθήλιο [2].

Τα παιδιά με κυστική ίνωση παρουσιάζουν συγκεντρώσεις χλωρίου στον ιδρώτα υψηλότερες από 60mmol ανά λίτρο. Το τεστ ιδρώτα υποδεικνύει μόνο την παρουσία κυστικής ίνωσης και όχι τη σοβαρότητα της ασθένειας [1,2,5,11,15].

1.6 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η θεραπευτική αγωγή για την κυστική ίνωση έχει ως στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, την αντιμετώπιση δυσλειτουργιών του αναπνευστικού συστήματος και τη διατροφική παρέμβαση. Για την αντιμετώπιση των αναπνευστικών επιπλοκών χρησιμοποιούνται α) αντιβιοτικά προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι μολύνσεις των αεραγωγών, β) τεχνικές για τον καθαρισμό των αεραγωγών, γ) φυσιοθεραπείες, δ) χορήγηση dornase alfa για τη μείωση της παχύρρευστης βλέννας των αεραγωγών και ε) χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων όπως ibuprofen και κορτικοστεροειδών για ελάττωση των μολύνσεων [3,16,17,18].

Νέες φαρμακευτικές αγωγές βρίσκονται σε στάδιο πειραματικό και αποσκοπούν στην επιδιόρθωση της ελαττωματικής πρωτεΐνης, στη βελτίωση της παραγωγής της και στην επίτευξη φυσιολογικής λειτουργίας του CFTR στα κύτταρα [3,16,18].

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ:

- Γιατρός: Συνήθως πρόκειται για πνευμονολόγο καθώς η νοσηρότητα σχετίζεται κυρίως με μολύνσεις του αναπνευστικού.
- Νοσηλεύες: Συνήθως λειτουργούν σα διαμεσολαβητές μεταξύ της επιστημονικής ομάδας, του ασθενή και της οικογενείας του. Εκτιμούν τη σωματική και την ψυχολογική ανάπτυξη του ατόμου και συντονίζουν τις δραστηριότητες των υπολοίπων μελών της επιστημονικής ομάδας.
- Διαιτολόγος: Ο ρόλος του διαιτολόγου είναι πολύ σημαντικός αν σκεφτεί κανείς πώς συνδέεται η νοσηρότητα και η θνησιμότητα της ασθένειας με τον κακοσιτισμό. Ο διαιτολόγος είναι υπεύθυνος για τη διατροφική κατάσταση

του ασθενούς (καθορισμός ενεργειακών αναγκών, διατροφικές συνήθειες, μελέτη ανθρωπομετρικών στοιχείων και εκτίμηση της επάρκειας της διατροφικής πρόσληψης). Επίσης, καθορίζει το είδος και τη δοσολογία των παγκρεατικών ενζύμων και των βιταμινών που θα χορηγηθούν στον ασθενή.

- Κοινωνικός λειτουργός: Παρέχει ψυχοκοινωνική υποστήριξη στους ασθενείς και στις οικογένειές τους για ομαλή ένταξη στο κοινωνικό σύνολο. Μπορεί επίσης να τους παρέχει βοήθεια σε οικονομικά θέματα, μεταφορές, διατροφή και υποστηρικτικές ομάδες.
- Φυσιοθεραπευτής: Αξιολογεί την κατάσταση των πνευμόνων και διδάσκει στον ασθενή τεχνικές προκειμένου να επιτευχθεί διεύρυνση των αεραγωγών και διευκόλυνση της λειτουργίας τους [19].

Postural drainage is a technique for loosening mucus in the airway so that it may be coughed out



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 – ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

2.1 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Είναι σημαντικό να γίνεται τακτικός έλεγχος τόσο της ανάπτυξης, όσο και της διατροφικής κατάστασης του ασθενούς προκειμένου να ανιχνεύονται και να προλαμβάνονται τυχόν ενδείξεις υποθρεψίας [20].

Ένας έλεγχος ρουτίνας κάθε 3-4 μήνες περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

1. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Μετρούνται το μήκος (για βρέφη και για παιδιά < 2 ετών), το ύψος, το βάρος και η περιφέρεια της κεφαλής (έως τη ηλικία των 2 ετών).

Αναλογία ιδανικού βάρους/ύψους και εκτίμηση διατροφικής κατάστασης:

90% - 110% : Φυσιολογική
85% - 89% : Ελλειποβαρής
80% - 84%: Ήπια υποθρεψία
75% - 79%: Μέτρια υποθρεψία
< 75% : Σοβαρή υποθρεψία

Όσον αφορά τις μετρήσεις του βραχίονα, με τη δερματοπτυχή του τρικεφάλου εκτιμάται η ενεργειακή κατάσταση, ενώ με τη μέτρηση της περιφέρειας του βραχίονα δίνεται μια εικόνα για την ισχνή μάζα σώματος [15,20,21].

2. Εκτίμηση ενεργειακών αναγκών

Οι ενεργειακές ανάγκες σε ασθενείς με κυστική ίνωση επηρεάζονται από υπερμεταβολικές καταστάσεις και από το επίπεδο δυσαπορρόφησης που παρουσιάζουν. Το επίπεδο δυσαπορρόφησης εκτιμάται ανάλογα με τα

αποτελέσματα της 72h συλλογής και εξέτασης κοπράνων κατόπιν συγκεκριμένης διατροφικής πρόσληψης. Η στεατόρροια είναι σύνηθες σύμπτωμα των ασθενών αυτών ακόμα και μετά τη χορήγηση παγκρεατικών ενζύμων [20].

3. Εργαστηριακά ευρήματα

Έλεγχος ηλεκτρολυτών, αιματολογικός έλεγχος, αλβουμίνη ορού, ρετινόλη πλάσματος και ορού και α-τοκοφερόλη είναι οι εξετάσεις που πρέπει να γίνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα, προκειμένου να αξιολογείται η κατάσταση υγείας του ασθενούς. Απαραίτητες επίσης είναι οι μετρήσεις των επιπέδων βιταμίνης D και K εξαιτίας της απώλειάς τους λόγω στεατόρροιας. Για τον ίδιο λόγο εξετάζονται και τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου τα οποία έχουν άμεση επίπτωση στην κατάσταση των οστών [15,20].

2.2 ΑΙΤΙΕΣ ΥΠΟΘΡΕΨΙΑΣ

Η υποθρεψία είναι πιο πιθανό να παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια περιόδων αυξημένης ανάπτυξης όταν οι διατροφικές απαιτήσεις είναι υψηλές, κατά τη διάρκεια αναπνευστικών παροξυσμών και όταν υπάρχει υψηλός κίνδυνος για πνευμονική ανεπάρκεια. Παρόλο που η υποθρεψία θεωρείται σύμπτωμα της νόσου, εντούτοις οι παράγοντες που συμβάλουν στην εμφάνισή της είναι πολλοί και μπορούν να ταξινομηθούν στις παρακάτω κατηγορίες [15]:

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΕ ΥΠΟΘΡΕΨΙΑ ΣΤΗΝ Κ. ΙΝΩΣΗ

Παράγοντες ασθένειας

- Παγκρεατική ανεπάρκεια
- Στεατόρροια
- Εντερική απόφραξη
- Σοβαρότητα αναπνευστικής δυσλειτουργίας
- Απώλεια χολικών αλάτων που συνδέονται με στεατόρροια
- Χολόσταση
- Σακχαρώδης διαβήτης

Διατροφικοί παράγοντες

- Ταχύτητα ανάπτυξης (ιδίως για μικρά παιδιά και εφήβους)
- Πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών
- Ελλείψεις μικροθρεπτικών συστατικών
- Ενεργειακές δαπάνες
- Διατροφικές συνήθειες

Οι αυξημένες ενεργειακές απαιτήσεις οφείλονται σε: α) αυξημένες απώλειες, β) αυξημένες ανάγκες και γ) περιορισμένη πρόσληψη ενέργειας.

Πιο αναλυτικά:

α) Αυξημένες απώλειες

Η δυσαπορρόφηση που οφείλεται στην παγκρεατική ανεπάρκεια είναι ο βασικός λόγος που συμβάλλει σε αυξημένες ενεργειακές και διατροφικές απώλειες των ασθενών με κυστική ίνωση. Επιπλέον, απώλειες χολικών αλάτων και χολικών οξέων συνδέονται συνήθως με την εμφάνιση στεατόρροιας και επομένως δυσαπορρόφησης. Υπάρχουν τέλος κι άλλοι παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένες ενεργειακές και διατροφικές απώλειες, όπως για παράδειγμα ο σακχαρώδης διαβήτης που αυξάνει τις ενεργειακές απώλειες όταν δεν είναι καλά ρυθμισμένος εξαιτίας της γλυκοζουρίας [15,22,23].

β) Αυξημένες ανάγκες

Οι ενεργειακές ανάγκες των ασθενών με κυστική ίνωση είναι ιδιαίτερα αυξημένες εξαιτίας των χρόνιων πνευμονικών μολύνσεων, της αυξημένης προσπάθειας που καταβάλουν για ομαλή αναπνευστική λειτουργία και των διαρκών αλλαγών στη σύσταση σώματός τους [15,22,23,24].

γ) Περιορισμένη πρόσληψη

Η όρεξη και η ενεργειακή πρόσληψη των ασθενών με κυστική ίνωση μπορεί να είναι περιορισμένη για πολλούς λόγους. Οι οξείς αναπνευστικοί παροξυσμοί είναι μια συνήθης αιτία ανορεξίας, ενώ οι μολύνσεις στο θώρακα δημιουργούν ναυτία και εμετούς με αποτέλεσμα να υπάρχει περαιτέρω μείωση της πρόσληψης. Παράλληλα με τα αναπνευστικά προβλήματα, οι επιπλοκές από το γαστρεντερικό δημιουργούν ανορεξία και μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη. Τέλος, διάφοροι

ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, όπως η άσχημη ψυχολογία του ατόμου, η αντιμετώπιση της κοινωνίας και ο συμβιβασμός της οικογένειας με την ασθένεια του ατόμου είναι βασικοί λόγοι που οδηγούν σε μειωμένη όρεξη και ως εκ τούτου σε περιορισμένη πρόσληψη [15,22,23,24].

Τέλος, η παρουσία συνοδών νοσημάτων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και η ηπατική ανεπάρκεια, αυξάνει ακόμα περισσότερο τις ενεργειακές ανάγκες του ασθενή και κάνει αναγκαία την υψηλή διατροφική πρόσληψη προκειμένου να αποφευχθούν σημάδια υποθρεψίας [24].

2.3 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΥΠΟΘΡΕΨΙΑΣ

Η υποθρεψία είναι ένας βασικός ανασταλτικός παράγοντας που δυσχεραίνει την πρόγνωση και την εξέλιξη της κυστικής ίνωσης.

Καταρχήν, επιβαρύνει σημαντικά το ανοσοποιητικό σύστημα και κάνει τον οργανισμό πολύ ευάλωτο σε μολύνσεις. Επιπλέον, η υποθρεψία συνδέεται άμεσα με τη μυϊκή λειτουργία. Οι αναπνευστικοί μύες αποδυναμώνονται και χάνουν δύναμη και αντοχή με αποτέλεσμα να δυσχεραίνεται το αναπνευστικό έργο. Τέλος, η μείωση των αποθεμάτων λίπους στον οργανισμό εκτός από την ενεργειακή απώλεια συμβάλλει και στην απώλεια βιταμινών (Α,Δ,Ε,Κ), ιχνοστοιχείων (Fe, Se) και απαραίτητων λιπαρών οξέων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αντίστοιχων συμπτωμάτων.

Η αποτυχία διατήρησης μιας ικανοποιητικής διατροφικής κατάστασης οδηγεί σε μη φυσιολογική ανάπτυξη, περιορισμένη αναπνευστική λειτουργία, μειωμένη αντοχή και ευάλωτο ανοσοποιητικό σύστημα. Οι λόγοι αυτοί είναι αρκετά σημαντικοί ώστε να θεωρείται πρωτεύουσας σημασίας η πρόληψη της υποθρεψίας με τη βοήθεια ικανοποιητικής διατροφικής παρέμβασης [24,25].

2.4 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Σε γενικές γραμμές η διατροφική παρέμβαση ξεκινά με προσθήκη υψηλοπρωτεϊνικών τροφών στο καθημερινό διαιτολόγιο και με επιπλέον χορήγηση συμπληρωμάτων υψηλών σε ενέργεια προκειμένου να καλυφθούν οι θερμιδικές ανάγκες του ασθενή [26]. Σε ασθενείς στους οποίους η διατροφική παρέμβαση και η δια του στόματος χορήγηση σκευασμάτων δεν καλυτερεύει το αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας, χρησιμοποιούνται άλλες διατροφικές μέθοδοι προσέγγισης, όπως ρινογαστρικός καθετήρας, εντεροστομία και παρεντερική διατροφή [27].

Ρινογαστρικός καθετήρας τοποθετείται για μικρή χρονική διάρκεια σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν κινητικά προβλήματα, όταν η δια του στόματος πρόσληψη δεν είναι ικανοποιητική. Μέσω του καθετήρα αυτού μπορούν να διαπεράσουν τόσο εμπορικά σκευάσματα, όσο και μίγματα αλεσμένης τροφής που προετοιμάζονται στο σπίτι και τα οποία είναι πλούσια σε ενέργεια και πρωτεΐνη [15,22,28].

Γαστροστομία χρησιμοποιείται για μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας διατροφική υποστήριξη, αλλά εγκυμονεί τον κίνδυνο εμφάνισης γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης ως επιπλοκή. Τέλος, η νησιδοστομία δυνητικά αυξάνει το πρόβλημα της δυσαπορρόφησης, εντούτοις όμως έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε κάποια νοσοκομεία κυρίως για τη χορήγηση στοιχειακής διατροφής [15].

Τα πλεονεκτήματα της χρήσης εντερικής διατροφής που έχουν παρατηρηθεί σε διάφορες μελέτες είναι συνοπτικά τα εξής: α) βελτιωμένη κατάσταση της σύστασης σώματος, β) αυξημένη δύναμη και αντοχή, γ) σωστή αίσθηση ελέγχου του βάρους του σώματος, δ) βελτιωμένη εικόνα σώματος, ε) ανάπτυξη δευτερευόντων χαρακτήρων φύλου, στ) μικρότερες απώλειες βάρους

κατά τη διάρκεια παροξυσμών εξαιτίας μολύνσεων του αναπνευστικού και ζ) βελτιωμένη διατροφική κατάσταση κατά τη διάρκεια του τελικού σταδίου της νόσου [20]. Τα συμπληρώματα που χορηγούνται θα πρέπει να είναι διατροφικά ισορροπημένα όσον αφορά τα μικροθρεπτικά συστατικά και να συνοδεύονται από την απαιτούμενη δόση παγκρεατικών ενζύμων. Οι στοιχειακές δίαιτες δεν χρειάζονται συγχορήγηση ενζύμων [20,22,26].

Παρεντερική διατροφή χρησιμοποιείται σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου όταν η δια του στόματος χορήγηση τροφής είναι δύσκολη και ο ρινογαστρικός καθετήρας δεν γίνεται ανεκτός από τον ασθενή εξαιτίας επίμονου βήχα, καθυστερημένης γαστρικής κένωσης και έμεσης [28]. Η παρεντερική σίτιση μπορεί να συμβάλλει στην αύξηση βάρους σε σύντομο χρονικό διάστημα, αλλά αποφεύγεται όσο το δυνατόν η χρήση της σε ενήλικες ασθενείς εξαιτίας του υψηλού κόστους της και της αυξημένης πιθανότητας μολύνσεων που εγκυμονεί. Σε ορισμένες εξειδικευμένες περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιλεκτικά παρεντερική σίτιση για χορήγηση λιπιδίων και μόνο σε ασθενείς που βρίσκονται στο νοσοκομείο και δεν μπορούν να καλύψουν δια του στόματος τις ενεργειακές τους ανάγκες [22,27].

2.5 ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΑ ΕΝΖΥΜΑ

Η χορήγηση παγκρεατικών ενζύμων αποτελεί θεραπευτική αγωγή (PERT) ιδιαίτερης σημασίας για τη βελτίωση της διατροφικής κατάστασης των ασθενών με κυστική ίνωση μειώνοντας τη δυσαπορρόφηση που παρουσιάζουν.

Η δυσαπορρόφηση παρατηρείται σε ασθενείς με παγκρεατική ανεπάρκεια και οφείλεται σε μειωμένη έκκριση παγκρεατικών ενζύμων στον εντερικό αυλό και μη πλήρη εξουδετέρωση του γαστρικού οξέος το οποίο δημιουργεί όξινο pH στο έντερο. Η απορρόφηση επηρεάζεται επίσης από την έλλειψη χολικών αλάτων στο λεπτό έντερο. Η αυξημένη συγκέντρωση εξωκρινών παγκρεατικών εκκρίσεων δημιουργεί εμβολή των παγκρεατικών πόρων με σύγχρονη καταστροφή και ασβεστοποίηση των ιστών. Με απλά λόγια, τα παγκρεατικά ένζυμα δεν μπορούν να απελευθερωθούν στο λεπτό έντερο όπου φυσιολογικά θα μεταβόλιζαν τις τροφές και αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δυσαπορρόφηση λίπους και πρωτεΐνης (στεατόρροια, αζωτόρροια) αυξάνοντας έτσι τις ενεργειακές ανάγκες του ασθενή [29].

Η θεραπεία με παγκρεατικά ένζυμα ενδείκνυται για ασθενείς με παγκρεατική ανεπάρκεια ή ασθενείς με φανερή δυσαπορρόφηση λίπους η οποία ανιχνεύεται από την 72h εξέταση κοπράνων. Οι στόχοι της θεραπείας αυτής (PERT) είναι οι εξής:

- Η διόρθωση της δυσαπορρόφησης μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών
- Η όσο το δυνατόν μείωση κοιλιακών συμπτωμάτων (άλγη, διάρροιες) που οφείλονται στη δυσαπορρόφηση
- Η εξαφάνιση στεατόρροιας και η διαμόρφωση σταθερών κοπράνων σε σταθερές χρονικές στιγμές κάθε μέρα

- Η επίτευξη φυσιολογικής ανάπτυξης και φυσιολογικής διατροφικής κατάστασης [29].

Παρενέργειες που έχουν παρατηρηθεί από τη χορήγηση παγκρεατικών ενζύμων σε μορφή σκόνης αφορούν στοματικά έλκη, αναφυλαξία (εισπνεόμενη), αλλεργική αντίδραση (εντερική) και υπερουριχαιμία. Επίσης έχουν αναφερθεί κοιλιακά άλγη, διάρροιες και δυσκοιλιότητα. Πρόσφατα επισημάνθηκε ότι υψηλές δόσεις λιπάσης (>50,000 U/kg) ευθύνονται για την εμφάνιση fibrosing colonopathy ως ιατρογενούς επιπλοκής της θεραπείας PERT [29].

Οι πρόσφατες οδηγίες από πολλά εθνικά συμβούλια και επιτροπές συστήνουν για τη χορήγηση των παγκρεατικών ενζύμων περίπου 1800 U λιπάση/gr λίπους ή 1000-3000 U λιπάση/kg σωματικού βάρους/ γεύμα με ανώτατο όριο χορήγησης 10,000 U λιπάση/ kg σωματικού βάρους/ ημέρα [30].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 – ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

3.1 ΕΝΕΡΓΕΙΑ

Οι ενεργειακές ανάγκες των ασθενών με κυστική ίνωση είναι ιδιαίτερα αυξημένες, ποικίλλουν από άτομο σε άτομο και σε ορισμένες περιπτώσεις παρουσιάζουν διακυμάνσεις ακόμα και στο ίδιο το άτομο στη διάρκεια της ζωής του. Οι παράγοντες που διαμορφώνουν ανάλογα τις ενεργειακές απαιτήσεις είναι το φύλο, η ηλικία, ο βασικός μεταβολικός ρυθμός, η φυσική δραστηριότητα, οι μολύνσεις του αναπνευστικού, η σοβαρότητα της πνευμονικής πάθησης και το επίπεδο δυσασπορρόφησης. Όταν δεν είναι εφικτή η έμμεση θερμιδομετρία για τον υπολογισμό των ενεργειακών αναγκών χρησιμοποιούνται ειδικές εξισώσεις. Οι ασθενείς με κυστική ίνωση δεν πρέπει να παροτρύνονται για μείωση της φυσικής τους δραστηριότητας αλλά για αύξηση της θερμιδικής τους πρόσληψης προκειμένου να μη φτάνουν σε αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας [31]. Ο υπολογισμός των ημερήσιων ενεργειακών αναγκών σε ασθενείς με κυστική ίνωση γίνεται με τον τρόπο που παρουσιάζεται στο παράρτημα 1.

3.2 ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

Οι ανάγκες σε πρωτεΐνη των ασθενών με κυστική ίνωση_είναι αυξημένες εξαιτίας της δυσαπορρόφησης καθώς και της χρήσης κορτικοστεροειδών [31,32]. Εντούτοις, όταν οι ενεργειακές ανάγκες καλύπτονται επαρκώς οι ασθενείς μπορούν να ακολουθήσουν μια δίαιτα με ποσοστό πρωτεΐνης 15% έως 20% των ολικών θερμίδων, προκειμένου να μην βρεθούν σε αρνητικό πρωτεϊνικό ισοζύγιο [31].

Ο μεγαλύτερος κίνδυνος από πρωτεϊνική έλλειψη σε ασθενείς με κυστική ίνωση παρουσιάζεται κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής, όταν κατά μέσο όρο οι απαιτήσεις για πρωτεΐνη κυμαίνονται σε τριπλάσια επίπεδα από ότι στους ενήλικες. Το μητρικό γάλα το οποίο είναι σχετικά χαμηλό σε πρωτεΐνη (7% της ενέργειας) και το γάλα σόγιας συνδέονται με την εμφάνιση υποπρωτεϊνικού οιδήματος και αναστολή της ανάπτυξης εάν δεν συγχρησιμοποιούνται παγκρεατικά ένζυμα [15].

Όταν γίνεται η διάγνωση της ασθένειας, ένα ποσοστό 30% - 40% των βρεφών παρουσιάζει σημεία αρνητικού ισοζυγίου πρωτεΐνης. Οι ενδείξεις αυτές βασίζονται στις εργαστηριακές τιμές για τα επίπεδα αλβουμίνης και προαλβουμίνης. Σημειώνεται επίσης ότι βρέφη που τρέφονται αποκλειστικά με μητρικό γάλα και παραμένουν χωρίς διάγνωση της νόσου ως την ηλικία των 6 μηνών είναι πιθανόν να εμφανίσουν συμπτώματα του συνδρόμου Kwashiorkor [28].

3.3 ΛΙΠΙΔΙΑ

Οι ασθενείς με κυστική ίνωση πρέπει να ενθαρρύνονται να ακολουθούν αυτό που ονομάζεται «τυπική δυτική διατροφή» με ποσοστό 35% - 40% της ολικής ενέργειας να προέρχεται από το λίπος. Είναι γεγονός ότι μια δίαιτα χαμηλού λίπους συμβάλλει άμεσα στην πρόληψη της αθηροσκλήρωσης, αλλά στην περίπτωση των ασθενών με κυστική ίνωση η βασική προτεραιότητα είναι η πρόληψη αρνητικού ισοζυγίου ενέργειας. Εάν μειωθεί το ποσοστό του προσλαμβανόμενου λίπους, θα μειωθεί αντίστοιχα και η θερμιδική πρόσληψη γεγονός ιδιαίτερα αρνητικό για την πρόγνωση και εξέλιξη της νόσου. Στην περίπτωση ωστόσο που κάποιος ασθενής δεν παρουσιάζει παγκρεατική ανεπάρκεια και έχει οικογενειακό ιστορικό υπερλιπιδαιμίας, τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα του θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά [27].

Εκτός από το πλεονέκτημα της θερμιδικής πρόσληψης από την αύξηση του ποσοστού λίπους στη διατροφή, εξασφαλίζεται επίσης και η πρόσληψη απαραίτητων λιπαρών οξέων καθώς και λιποδιαλυτών βιταμινών. Η βιοχημική ανεπάρκεια των απαραίτητων λιπαρών οξέων είναι σύνηθες φαινόμενο σε ασθενείς με κυστική ίνωση και επηρεάζει τόσο αυτούς που έχουν παγκρεατική ανεπάρκεια, όσο και εκείνους που η λειτουργία του παγκρέατός τους είναι φυσιολογική χωρίς να αναστέλλει την έκκριση ενζύμων. Στα βρέφη η έλλειψη απαραίτητων λιπαρών οξέων εκδηλώνεται με την εμφάνιση δερματικών πληγών, την αυξημένη προδιάθεση για μολύνσεις, την αργή επούλωση τραυμάτων, με θρομβοπενία και επιβραδυσμένη ανάπτυξη. Σε μεγαλύτερους ασθενείς που ακολουθούν θεραπευτική αγωγή τα συμπτώματα αυτά είναι σπάνια παρόλο που υφίστανται κάποιες βιοχημικές ανωμαλίες στα επίπεδα των λιπαρών οξέων. Οι κυριότερες ανωμαλίες στους ασθενείς με κυστική ίνωση αφορούν χαμηλά επίπεδα

λινελαϊκού οξέος και αυξημένα επίπεδα παλμιτελαϊκού, ελαϊκού και εικοσατριενοϊκού οξέος [15,33]. Τα απαραίτητα λιπαρά οξέα είναι πολυακόρεστα λιπαρά τα οποία μπορούν να μεταβολιστούν σε λινελαϊκό (ω -6) και α -λινολενικό οξύ (ω -3). Το λινελαϊκό οξύ μεταβολίζεται περαιτέρω σε αραχιδονικό οξύ (AA), ενώ το α -λινολενικό οξύ μεταβολίζεται σε δεκαεξανοϊκό οξύ (DHA). Το DHA αποτελεί ρυθμιστικό αναστολέα της συσσωμάτωσης του αραχιδονικού οξέος στις φωσφολιπιδικές μεμβράνες. Η αδυναμία του DHA να μειώσει τη συσσωμάτωση αυτή είναι η αιτία για τα αυξημένα επίπεδα αραχιδονικού οξέος στο βρογχοθωρακικό υγρό των ασθενών με κυστική ίνωση. Ο μη φυσιολογικός μεταβολισμός των λιπαρών οξέων αποτελεί πρόβλημα πρωταρχικής σημασίας στην κυστική ίνωση. Έχει βρεθεί ότι τα λάδια από φυτικούς σπόρους, όπως από σόγια και λιναρόσπορο καθώς και τα ψάρια των ωκεανών είναι πλούσια σε λινολενικό οξύ και καλές πηγές ενέργειας, οπότε συστήνονται στους ασθενείς ανεπιφύλαχτα. Τέλος, καλή πηγή DHA για τα βρέφη είναι το μητρικό γάλα [26,33,34,35].

3.4 ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ

Η πρόσληψη υδατανθράκων δεν παρουσιάζει ιδιαίτερους προβληματισμούς κατά τη διαμόρφωση του διαιτολογίου των ασθενών με κυστική ίνωση, εκτός από την περίπτωση που συνυπάρχουν σύνοδες με την νόσο παθήσεις, όπως σακχαρώδης διαβήτης, κοιλιοκάκη και δυσανεξία στη λακτόζη, οι οποίες επηρεάζονται άμεσα από την υδατανθρακική πρόσληψη.

Στην περίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη, η ανωμαλία προκύπτει από αλλαγή του μεταβολισμού της γλυκόζης εξαιτίας της προοδευτικής μείωσης της λειτουργίας των β κυττάρων, γεγονός που μπορεί να τροφοδοτήσει την έναρξη υπεργλυκαιμίας. Μείωση του μεταβολισμού της γλυκόζης μπορεί να συμβεί από πολλούς παράγοντες όπως άσχημη διατροφική κατάσταση, οξείες και χρόνιες μολύνσεις, αυξημένη δαπάνη ενέργειας, έλλειψη γλυκογόνου, μη φυσιολογική λειτουργία του εντέρου, δυσαπορρόφηση, αυξημένο αναπνευστικό έργο και ηπατική ανεπάρκεια. Ινσουλινοαντίσταση μπορεί να παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια περιόδων φλεγμονής, στην εγκυμοσύνη και μετά από θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Η δυσανοχή στη γλυκόζη που προκύπτει σε αυτές τις περιπτώσεις είναι συνήθως μικρής διάρκειας και αναστρέψιμη με την επίλυση του αιτιολογικού παράγοντα. Η έναρξη του σακχαρώδη διαβήτη που συνοδεύει την κυστική ίνωση (CFRD) συνήθως παρατηρείται σε ηλικία 18-21 και διαφέρει τόσο από τον ΣΔ τύπου I όσο και από τον ΣΔ τύπου II. Εμφανίζει ενδιάμεσα επεισόδια υπεργλυκαιμίας και υποϊνσουλιναιμίας με παρατεταμένες περιόδους φυσιολογικής τιμής γλυκόζης, ενώ δε δημιουργεί κετονικά σώματα. Ο CFRD μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές απώλειες ενέργειας, μείωση μυϊκού ιστού, κόπωση και μειωμένη ικανότητα αντίδρασης του οργανισμού σε μολύνσεις. Η διάγνωση συνήθως αργεί να γίνει εξαιτίας της επιβραδυμένης έναρξης των συμπτωμάτων, της απώλειας

κετονουρίας και των παραγόντων που συνυπάρχουν, όπως στεροειδή, φλεγμονή και υποθρεψία . Η διάγνωση γίνεται αν η τιμή σακχάρου του αίματος είναι > 200mg/dl ή αν το σάκχαρο νηστείας υπερβαίνει τα 126mg/dl. Τα συμπτώματα του διαβήτη στην κυστική ίνωση είναι πολυδιψία, πολυουρία, απώλεια βάρους ή μη αύξηση βάρους (παρά την εντατική διατροφική παρέμβαση), μειωμένη ανάπτυξη, αργή εξέλιξη της εφηβείας και αδικαιολόγητη χρόνια παρακμή της πνευμονικής λειτουργίας [32,36].

Ένα άλλο δυνητικό πρόβλημα που αφορά τους υδατάνθρακες είναι αυτό των φυτικών ινών. Εφόσον αρκετοί από τους ασθενείς με κυστική ίνωση παρουσιάζουν δυσκοιλιότητα συστήνεται η πρόσληψη μιας μέτριας ποσότητας διαιτητικών φυτικών ινών σε συνδυασμό με αρκετά υγρά για βελτίωση της κατάστασης τους. Το πρόβλημα ωστόσο είναι ότι οι υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες δίαιτες είναι συνήθως φτωχές σε ενέργεια και μπορεί να οξύνουν τη δημιουργία ειλεού από μηκόνιο (DIOS), γι' αυτό το λόγο καλό είναι να αποφεύγονται [27].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 – ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ

4.1 BITAMINH A

Συνήθως ο όρος αναφέρεται στη ρετινόλη (μια αλκοόλη) και στη ρετινάλη (μια αλδεΐδη) με τη μητρική ένωση να είναι η all-trans-ρετινόλη. Το αντίστοιχο οξύ (ρετινοϊκό οξύ) είναι μεταβολίτης της ρετινάλης. Στα ζωικά τρόφιμα η βιταμίνη A βρίσκεται κυρίως ως ρετινόλη, ρετινάλη ή ρετινοϊκό οξύ. Στα φυτικά τρόφιμα η βιταμίνη A απαντάται υπό τη μορφή προβιταμίνης. Με τον όρο προβιταμίνη A αναφερόμαστε στο β-καροτένιο και σε άλλα καροτενοειδή (χρωστικές των φυτών) που παρουσιάζουν τη βιολογική δράση αυτού [37,38]. Η ρετινόλη της τροφής απαντάται κυρίως υπό τη μορφή εστέρων της, συνήθως με το παλμιτικό οξύ, οι οποίοι υδρολύονται κατά την πέψη με τη βοήθεια παγκρεατικών ενζύμων [26,31]. Η παγκρεατική λιπάση μαζί με άλλες εστεράσες του παγκρεατικού υγρού είναι απαραίτητη για την υδρόλυση των εστέρων της ρετινόλης πριν γίνει η απορρόφηση τους από το λεπτό έντερο [31,32].

Η βιταμίνη A είναι σημαντική για την όραση, την ακεραιότητα και τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων καθώς και την ικανοποιητική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος [26]. Σε έρευνες που έχουν γίνει έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς με κυστική ίνωση σε ποσοστό 15% - 40% παρουσιάζουν έλλειψη βιταμίνης A [26]. Τα κλινικά συμπτώματα αυτής της έλλειψης περιλαμβάνουν κερατινοποίηση επιθηλίων του αναπνευστικού βλεννογόνου και των ματιών, ξηροφθαλμία και μη ικανότητα προσαρμογής του αμφιβληστροειδούς στο σκοτάδι που συνεπάγεται νυκταλωπία λόγω περιορισμένης παραγωγής ροδοψίνης [15,39].

Κάποιοι ασθενείς συνεχίζουν να εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα ρετινόλης ορού παρά τα φυσιολογικά ή ακόμα και αυξημένα επίπεδα της βιταμίνης στο ήπαρ. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει αδυναμία μεταφοράς των ηπατικών

αποθεμάτων βιταμίνης Α σε άλλους ιστούς. Η κινητοποίηση της βιταμίνης Α από το ήπαρ και η παράδοσή της στους ιστούς – στόχους εξαρτάται από τη σύνθεση και έκκριση της πρωτεΐνης δέσμευσης ρετινόλης (retinol binding protein RBP) από τα παρεγχυματικά ηπατικά κύτταρα. Κάθε μόριο ρετινόλης που απελευθερώνεται από τους εστέρες ρετινόλης συνδυάζεται με ένα μόριο RBP σχηματίζοντας το ολο-RBP. Στο πλάσμα το ολο-RBP αλληλεπιδρά με ένα μόριο τρανσθυρετίνης (TTR) και το σύμπλεγμα ρετινόλη-RBP-TTR κυκλοφορεί στο πλάσμα. Η είσοδος της ρετινόλης στα κύτταρα – στόχους περιλαμβάνει την αργή απελευθέρωση της ρετινόλης από την RBP ακολουθούμενη από αλληλεπίδραση με το κύτταρο – στόχο. Είναι ακόμα πιθανό στην πορεία αλληλεπίδρασης να εμπλέκονται και κάποιοι υποδοχείς ολο-RBP. Το απο-RBP που παραμένει μετά την απελευθέρωση της ρετινόλης καταβολίζεται στους νεφρούς [31,40].

Υπάρχουν αρκετές θεωρίες για την ερμηνεία της έλλειψης βιταμίνης Α στους ασθενείς με κυστική ίνωση. Κάποιες από αυτές υποστηρίζουν ότι εξαιτίας ηπατικής ανεπάρκειας υπάρχει μειωμένη κινητικότητα των αποθεμάτων βιταμίνης Α από το ήπαρ σε άλλους ιστούς, ενώ κάποιες άλλες υποστηρίζουν πως υπεύθυνα για την προβληματική μεταφορά της βιταμίνης Α είναι τα χαμηλά επίπεδα RBP πρωτεΐνης [15]. Τα χαμηλά επίπεδα RBP πρωτεΐνης που παρατηρούνται σε ποσοστό 25% των ασθενών με κυστική ίνωση είναι αποτέλεσμα είτε της μη φυσιολογικής παραγωγής της από το ήπαρ, είτε της παρατηρούμενης υποθρεψίας [39,40].

Η σύσταση για τη χορήγηση βιταμίνης Α στους ασθενείς με κυστική ίνωση καθορίζεται ανάλογα με τα επίπεδα της προσμετρούμενης βιταμίνης στο αίμα και κυμαίνεται από 1 έως 2 φορές την τιμή του RDA ημερησίως [31]. Υπάρχουν ωστόσο μελέτες που υποστηρίζουν ότι η πρόσληψη βιταμίνης Α με τη μορφή

συμπληρώματος πρέπει να είναι αρκετά υψηλότερη φτάνοντας τα 5000-10000 IU ημερησίως [28,32,39].

4.2 BITAMINH D

Με τον όρο βιταμίνη D ορίζουμε μια σειρά ενώσεων με κύριες την εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D₂) στα φυτά και χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D₃) στα ζώα [43].

Η βιταμίνη D που προσλαμβάνεται από την τροφή απορροφάται από τα εντερικά κύτταρα με παθητική μεταφορά υπό τη μορφή μικυλλίων. Το 40% της βιταμίνης D μεταφέρεται μέσα στο αίμα από τα χυλομικρά, ενώ κάποια ποσότητα βιταμίνης μπορεί να μεταφερθεί από τα χυλομικρά στη DBP (vitamin D binding protein, πρωτεΐνη δέσμευσης της βιταμίνης D). Τελική κατάληξη των χυλομικρών είναι το ήπαρ [43,44].

Η χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D₃) που συντίθεται στο δέρμα, διαχέεται αργά από το δέρμα μέσα στο αίμα που παραλαμβάνεται από την DBP. Η βιταμίνη D που είναι συνδεδεμένη με την DBP αποδίδεται αρχικά στους μυς και το λιπώδη ιστό και καταλήγει τελικά στο ήπαρ. Η χοληκαλσιφερόλη που φτάνει στο ήπαρ υδροξυλιώνεται στη θέση 25 από την 25-υδοξυλάση υπό παρασκευή της 25-υροξυ-D₃ (καλσιδιόλη). Συνδεδεμένη με την DBP η 25-OH-D₃ μεταφέρεται μέσω του αίματος στους νεφρούς όπου υπόκειται σε μια δεύτερη υδροξυλίωση υπό παρασκευή της 1,25-διυδροξυ-D₃ (καλσιτριόλη 1,25-(OH)₂-D₃) η οποία θεωρείται ως η δραστική μορφή της βιταμίνης [43,45].

Η καλσιτριόλη δρα ως στεροειδής ορμόνη συνεργιστικά με την PTH για την κινητοποίηση ασβεστίου και φωσφόρου από τα οστά ώστε να διατηρηθεί σταθερή η συγκέντρωσή τους στο αίμα (ομοιόσταση ασβεστίου και φωσφόρου) [43]. Έχουν επίσης βρεθεί υποδοχείς της καλσιτριόλης σε πυρήνες κυττάρων ιστών που δε σχετίζονται με το μεταβολισμό του ασβεστίου και έτσι προκύπτει ότι η καλσιτριόλη παίζει ρόλο στην κυτταρική διαφοροποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την

ανάπτυξη [45]. Σε έρευνες που έχουν γίνει έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς με κυστική ίνωση σε ποσοστό 10%-40% παρουσιάζουν σημάδια έλλειψης βιταμίνης D [26]. Τα συμπτώματα που παρουσιάζουν αφορούν μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου και πιθανώς φωσφόρου με επακόλουθους πόνους στα οστά και οστεομαλάκυνση. Η χαμηλή οστική πυκνότητα είναι ένα σύνηθες εύρημα στους ασθενείς αυτούς και συχνά οδηγεί σε υψηλό ποσοστό καταγμάτων, ρευματοειδή αρθρίτιδα και σοβαρής μορφής κύφωση [34,45,46].

Η χαμηλή οστική πυκνότητα σε ασθενείς με κυστική ίνωση εξαρτάται από τις διακυμάνσεις στο βάρος τους, από τη φυσική δραστηριότητα, από το επίπεδο των ορμονών τους και από τη διατροφή (κυρίως την πρόσληψη ασβεστίου). Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά τη διαμόρφωση της οστικής πυκνότητας στους ασθενείς αυτούς είναι το κάπνισμα, η υπερβολική φυσική δραστηριότητα, η αμηνόρροια, η κατάχρηση αλκοόλ, κάποια φάρμακα (θυρεοειδικές ορμόνες, σπασμολυτικά, ηπαρίνη, φενοθειαζίνη, κυκλοσπορίνη και γλυκοκορτικοστεροειδή), χρόνιες νόσοι (νευρική ανορεξία, σύνδρομο Cushing, σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι, ρευματοειδής αρθρίτιδα, παρατεταμένη παρεντερική σίτιση, μεταβολές στη γαστρική και ηπατική λειτουργία, θαλασσαιμία και άλλες αιμολυτικές αναιμίες) και υπερβολική πρόσληψη αλατιού (η οποία αυξάνει την αποβολή νατρίου και χλωρίου από τα ούρα) [46].

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D που παρατηρείται σε ασθενείς με κυστική ίνωση οφείλεται σε:

- Ανεπαρκή απορρόφηση βιταμίνης D από τα διατροφικά συμπληρώματα
- Λήψη κορτικοστεροειδών
- Υπογοναδισμό ή μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης
- Υποθρεψία

- Δυσασπορρόφηση ασβεστίου
- Μειωμένη απορρόφηση λιποδιαλυτών θρεπτικών συστατικών
- Μειωμένη έκθεση στον ήλιο
- Αυξημένα ποσοστά κυτοκινών στο αίμα (κυρίως ιντερλευκίνης 6 και ιντερλευκίνης 1β)
- Αυξημένο καταβολισμό βιταμίνης D (εξαιτίας της έντονης ενζυμικής δραστηριότητας του κυτοχρώματος P450 στους ασθενείς αυτούς) [40,43,44].

Η σύσταση για τη χορήγηση βιταμίνης D στους ασθενείς με κυστική ίνωση καθορίζεται ανάλογα με τα επίπεδα της προσμετρούμενης βιταμίνης στο αίμα και κυμαίνεται από 1 έως 2 φορές την τιμή του RDA ημερησίως [31]. Συγκεκριμένα στους ενήλικες μία δόση των 400 IU [32] ή 25μg [43] βιταμίνης D ημερησίως είναι αρκετή για να αποφευχθούν συμπτώματα έλλειψης. Ωστόσο, σε χώρες που υπάρχει αρκετή ηλιοφάνεια και η έκθεση των ασθενών στην ηλιακή ακτινοβολία είναι αυξημένη μπορεί να υπάρξει μείωση της χορηγούμενης ποσότητας στα 20μg ημερησίως [43]. Πρέπει μηνιαίως να γίνεται έλεγχος των επιπέδων της βιταμίνης στο αίμα ούτως ώστε να αποφεύγονται συμπτώματα τοξικότητας από υπερβολική χορήγηση (ασβεστοποίηση των οστών και των μαλακών ιστών, υπερφωσφαταιμία, υπέρταση, ανορεξία, ζάλη, αδυναμία, πολυουρία, πολυδιψία, νεφρολιθίαση). Είναι προτιμότερο όταν υπάρχει έλλειψη βιταμίνης D και μόνο, να αποφεύγεται η χορήγηση συμπληρώματος A,D,E,K λιποδιαλυτών βιταμινών γιατί μπορεί να προκληθεί τοξικότητα από τις βιταμίνες A,E,K. Σε αυτή την περίπτωση προτιμάται συμπλήρωμα καλσιτριόλης (calcitriol) ή καλσιδιόλης (calcidiol) για αναπλήρωση των αποθεμάτων βιταμίνης D άμεσα [43].

4.3 BITAMINH E

Η βιταμίνη E περιλαμβάνει 8 ενώσεις που μπορούν να διακριθούν σε 2 κατηγορίες: τις τοκοφερόλες (α,β,γ και δ) και τις τοκοτριενόλες (α,β,γ και δ). Το μεγαλύτερο ποσοστό βιταμίνης E που παρέχεται από τη διατροφή προέρχεται από τα φυτικά έλαια και γενικά το επίπεδό της συμβαδίζει με το επίπεδο πολυακόρεστων λιπιδίων στη διατροφή [35].

Η απορρόφηση της βιταμίνης E γίνεται κυρίως στη νήστιδα με παθητική διάχυση. Για την απορρόφησή της απαιτούνται χολικά άλατα και παγκρεατικό υγρό που θα σχηματίσουν μικκύλια επιτρέποντας έτσι την είσοδο της βιταμίνης στο εντεροκύτταρο. Η σύγχρονη πέψη και απορρόφηση των λιπιδίων της δίαιτας αυξάνει και την απορρόφηση της βιταμίνης E. Η βιταμίνη E που φέρεται στο εντερικό κύτταρο ενσωματώνεται σε χυλομικρά και μεταφέρεται μέσω της λέμφου στην κυκλοφορία. Από τα χυλομικρά η βιταμίνη E μπορεί να μεταφερθεί σε άλλες λιποπρωτεΐνες του πλάσματος (HDL, LDL) και τα ερυθροκύτταρα. Η τοκοφερόλη που φθάνει στα ερυθροκύτταρα εγκαθίσταται κυρίως στην κυτταρική μεμβράνη [37,38]. Η βιταμίνη E του πλάσματος σχετίζεται άμεσα με το συνολικό ποσό λιπιδίων του πλάσματος. Για τη μεταφορά της μέσα στο κυτόπλασμα η βιταμίνη E συνδέεται με ειδικές πρωτεΐνες (TBP, tocopherol binding proteins) [31,32,35].

Ο βασικός ρόλος της βιταμίνης E είναι ότι δρα ως βιολογικό αντιοξειδωτικό. Προστατεύει τις κυτταρικές μεμβράνες από την οξειδωση. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η βιταμίνη E προστατεύει τις μεμβράνες βασίζεται στην ικανότητά της να εμποδίζει την οξειδωση των ακόρεστων λιπαρών οξέων που περιλαμβάνονται στα φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών. Επιπλέον συμμετέχει ενεργά στη δέσμευση των ελευθέρων ριζών που σχηματίζονται στον οργανισμό και αποτελούν την κύρια αιτία οξειδωσης των βιολογικών μεμβρανών [26,31,42].

Όπως και με τις υπόλοιπες λιποδιαλυτές βιταμίνες έτσι και στην περίπτωση της βιταμίνης Ε η δυσαπορρόφηση λίπους που παρουσιάζουν οι ασθενείς με κυστική ίνωση λόγω παγκρεατικής ανεπάρκειας ή/και ηπατικής δυσλειτουργίας, επηρεάζει άμεσα τα επίπεδα της βιταμίνης στο αίμα [40]. Έχει αναφερθεί ότι τα ποσοστά βιταμίνης Ε στο αίμα των ασθενών με κυστική ίνωση εξακολουθούν να παραμένουν χαμηλά ακόμα και μετά τη χορήγηση παγκρεατικών ενζύμων και συμπληρώματος πολυβιταμίνης [26]. Τα συμπτώματα από την έλλειψή της περιλαμβάνουν αιμολυτική αναιμία, ατονία μυών, εκφυλιστικές νευρολογικές ασθένειες, παρεγκεφαλική αταξία, έλλειψη συντονισμού των άκρων και δυσλειτουργίες στο αναπαραγωγικό σύστημα [26].

Τα επίπεδα βιταμίνης Ε στον ορό των ασθενών πρέπει να ελέγχονται ετησίως και να χορηγείται συστηματικά συμπλήρωμα. Η α-τοκοφερόλη ορού εκφράζεται συνήθως σαν ποσοστό επί των ολικών λιπιδίων [40]. Η βιταμίνη Ε σχετίζεται με τη διαιτητική πρόσληψη PUFA (όσο αυξάνει η πρόσληψη PUFA, τόσο αυξάνουν οι ανάγκες σε βιταμίνη Ε). Κλινικές έρευνες σε ασθενείς με κυστική ίνωση έχουν δείξει ότι η χορήγηση PUFA βελτιώνει σημαντικά τα ενδιάμεσα συμπτώματα της νόσου. Ωστόσο τα συμπεράσματα δεν είναι πλήρως επιβεβαιωμένα με αποτέλεσμα να χρειάζεται περαιτέρω έρευνα προκειμένου να τεκμηριωθεί η θετική τους επίδραση στην πορεία της ασθένειας [35].

Η σύσταση για τη χορήγηση βιταμίνης Ε στους ασθενείς με κυστική ίνωση καθορίζεται ανάλογα με την ηλικία τους. Έτσι συστήνεται για:

- Βρέφη: 25-50 IU/ημέρα
- Παιδιά ≤ 10 ετών: 100 IU/ημέρα
- Παιδιά > 10 ετών και ενήλικες: 200-400 IU/ημέρα [31,32].

4.4 BITAMINH K

Η βιταμίνη K υπάρχει ως φυλλοκινόνη (βιταμίνη K₁) στις τροφές φυτικής προέλευσης και ως ένα μίγμα μενακινονών (βιταμίνη K₂) στις τροφές ζωικής προέλευσης. Η κύρια πηγή της βιταμίνης K είναι τα πράσινα λαχανικά. Μικρότερη ποσότητα βιταμίνης K παρέχουν τα ζωικά προϊόντα. Μενακινόνες παράγονται και στον ανθρώπινο οργανισμό από αναερόβια βακτήρια όπως η *Escherichia Coli* και το *Bacteroides Fragilis*, τα οποία βρίσκονται στο γαστρεντερικό σωλήνα και κυρίως στο παχύ έντερο. Καθώς η βιταμίνη K είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη η απορρόφηση και η μεταφορά της συμβαδίζει με την απορρόφηση και τη μεταφορά των λιπιδίων. Η απορρόφηση της φυλλοκινόνης γίνεται στο λεπτό έντερο, ιδιαίτερα στη νήστιδα με διαδικασία που απαιτεί ενέργεια, ενώ αντίθετα οι μενακινόνες απορροφώνται από το κόλον και το λεπτό έντερο με παθητική μεταφορά. Η απορρόφηση της βιταμίνης K προωθείται από την παρουσία τόσο των χολικών αλάτων όσο και του παγκρεατικού υγρού. Στα εντερικά κύτταρα η βιταμίνη K ενσωματώνεται στα χυλομικρά και μέσω της κυκλοφορίας του αίματος μεταφέρεται στο ήπαρ και στους άλλους ιστούς [47].

Ο βασικός ρόλος της βιταμίνης K είναι στη διαδικασία της αιμόστασης μετέχοντας ενεργά στην πήξη του αίματος με την μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη η οποία στη συνέχεια μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες. Το ινώδες έχει την ικανότητα να πολυμερίζεται και να σχηματίζει μακριές ίνες ινώδους οι οποίες αποτελούν το δίκτυο του θρόμβου [47].

Υπάρχουν δύο πρωτεΐνες στα οστά, η BGP (bone Gla protein, οστεοκαλσίνη) και η MGP (matrix Gla protein) οι οποίες εξαρτώνται από τη βιταμίνη K. Οι πρωτεΐνες αυτές, όπως και οι παράγοντες πήξης του αίματος, για να εκτελέσουν το φυσιολογικό τους ρόλο πρέπει να καρβοξυλιωθούν σε γλουταμικό

οξύ. Η καρβοξυλίωση αυτή σχετίζεται με την ικανότητα των πρωτεϊνών αυτών να συνδέονται με ασβέστιο. Η σχέση αυτή επεκτείνει το ρόλο της βιταμίνης Κ (δευτερευόντως) και στη σκελετική ανάπτυξη [34,47].

Σε ανεπάρκεια της βιταμίνης Κ παρουσιάζονται βασικά προβλήματα στην πήξη του αίματος με συνεχόμενες αιμορραγίες, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να επηρεαστεί η σκελετική ανάπτυξη [47]. Περίπου τα 2/3 των ασθενών με κυστική ίνωση που παρουσιάζουν παγκρεατική ανεπάρκεια εμφανίζουν έλλειψη βιταμίνης Κ. Το συμπέρασμα αυτό είναι αποτέλεσμα έρευνας που έγινε από τους M. Rashid et al με δείγμα από 98 ασθενείς με κυστική ίνωση (83 από αυτούς είχαν παγκρεατική ανεπάρκεια ενώ οι υπόλοιποι 15 είχαν κανονική παγκρεατική λειτουργία) και 62 υγιείς ανθρώπους που χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα αναφοράς. Ωστόσο, η έρευνα αυτή είναι μεμονωμένη και για το λόγο αυτό χρειάζεται επιπλέον μελέτη προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα και να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα [34].

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες για ανεπάρκεια βιταμίνης Κ είναι:

- η δυσασπορρόφηση λίπους (η οποία φαίνεται να δυσχεραίνει την απορρόφηση της διαιτητικής φυλλοκινόνης που είναι λιποδιαλυτή βιταμίνη) [40,47]
- η χρόνια λήψη αντιβιοτικών (η οποία επηρεάζει την εντερική χλωρίδα και μειώνει τη βιοσύνθεση των μενακινονών) [40,47]
- η ηπατική ανεπάρκεια (η οποία αυξάνει περαιτέρω τη δυσασπορρόφηση λίπους καθώς μειώνεται η συγκέντρωση χολικών αλάτων που είναι απαραίτητα) [40,47]
- το σύνδρομο βραχέως εντέρου (το οποίο επηρεάζει την εντερική χλωρίδα και μειώνει τη βιοσύνθεση των μενακινονών) [40]

Η σύσταση για τη χορήγηση βιταμίνης Κ στους ασθενείς με κυστική ίνωση καθορίζεται ανάλογα με την ηλικία τους και την πρόσληψη ή όχι αντιβιοτικών. Έτσι συστήνεται για τα βρέφη (μέχρι 1 έτους) 2,5-5mg την εβδομάδα, ενώ για τα παιδιά και τους ενήλικες που λαμβάνουν αντιβιοτική θεραπεία ή έχουν ηπατική ανεπάρκεια 2,5-5mg δύο φορές την εβδομάδα [31,32,47].

4.5 BITAMINH C

Η βιολογικά δραστική βιταμίνη C είναι το L-(+)-ασκορβικό οξύ. Παρόμοια δράση πιστεύεται ότι έχει και το δεϋδροασκορβικό οξύ. Η απορρόφηση του ασκορβικού οξέος γίνεται κατά κύριο λόγο στον ειλεό με ενεργό μεταφορά εξαρτώμενη από ιόντα νατρίου. Ο βαθμός απορρόφησης βιταμίνης C εξαρτάται αντιστρόφως ανάλογα από την ημερήσια πρόσληψη [37,38].

Το ασκορβικό οξύ δρα γενικά ως αντιοξειδωτικό σε υδατικά διαλύματα όπως το αίμα και το εσωτερικό του κυττάρου. Καθώς έχει τη δυνατότητα να παρέχει ηλεκτρόνια και υδρογόνο μπορεί να ανάγει οξειδωμένα μόρια δρώντας ως αντιοξειδωτικό [42,48]. Γενικά, η βιταμίνη C παίρνει μέρος στο σχηματισμό του κολλαγόνου, στο μεταβολισμό των αμινοξέων θρυπτοφάνη και τυροσίνη, στην απορρόφηση του σιδήρου, στο μεταβολισμό των λιπών, στην ισχυροποίηση των τριχοειδών αγγείων και στην ενεργοποίηση του φυλλικού οξέος [37,38].

Ανεπάρκεια βιταμίνης C δεν παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με κυστική ίνωση. Οι περιπτώσεις στις οποίες διαπιστώνεται έλλειψη είναι οι καπνιστές και τα άτομα με λοιμώξεις του αναπνευστικού [48]. Μελέτες έχουν δείξει η υψηλή διαιτητική πρόσληψη και οι υψηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης C στον ορό λειτουργούν προστατευτικά εναντίον των συμπτωμάτων αναπνευστικών λοιμώξεων [49]. Επίσης ο προστατευτικός ρόλος της βιταμίνης C στους πνεύμονες διαπιστώνεται και από το γεγονός ότι οι τιμές του FEV₁ (βία εκπνεόμενος όγκος αέρα σε 1 δευτερόλεπτο) ασθενών με κυστική ίνωση μετά από χορήγηση συμπληρώματος ασκορβικού οξέος, βρέθηκαν σαφώς βελτιωμένες και σε επίπεδα παραπλήσια με τα φυσιολογικά [42,49]. Μία αύξηση της χορηγούμενης βιταμίνης C κατά 100mg την ημέρα συνδέεται άμεσα με αντίστοιχη αύξηση του FEV₁ κατά 10-50ml περίπου [42].

Η βιταμίνη C μαζί με το β-καροτένιο και τη βιταμίνη E έχουν σαφή αντιοξειδωτικό ρόλο και προάγουν την προστασία των πνευμόνων από λοιμώξεις και από την καταστροφή που μπορεί να προκαλέσουν οι ελεύθερες ρίζες. Εντούτοις, συμπλήρωμα και των τριών αυτών βιταμινών έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα συγκριτικά με τα οφέλη που παρέχει κάθε μια από τις βιταμίνες αυτές χωριστά. Το γεγονός αυτό πιθανώς οφείλεται στη βιολογική αλληλεπίδραση των βιταμινών C και E που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της δραστηριότητάς τους [42]. Για πιο σαφή ωστόσο συμπεράσματα χρειάζεται περισσότερη μελέτη και επιστημονική έρευνα.

4.6 BITAMINΗ B₁₂

Η βιταμίνη B₁₂ ή κοβαλαμίνη συγκαταλέγεται στο σύμπλεγμα των υδατοδιαλυτών βιταμινών B και είναι η μόνη βιταμίνη που περιέχει στο μόριό της το κοβάλτιο. Η σπουδαιότερη δράση της B₁₂ είναι η συμμετοχή της ως συνένζυμο στην αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων σε δεοξυριβονουκλεοτίδια, η οποία αποτελεί σπουδαία φάση του σχηματισμού των γονιδίων. Αυτό θα μπορούσε να ερμηνεύσει τις δύο κυριότερες λειτουργίες της βιταμίνης: α) την προαγωγή της αύξησης και β) την ωρίμανση των ερυθροκυττάρων [37,38].

Ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ σε ασθενείς με κυστική ίνωση παρατηρείται μόνο στην περίπτωση που έχουν υποστεί χειρουργική αφαίρεση τμήματος του ειλεού, καθώς ο υποδοχέας για την απορρόφηση του συμπλέγματος B₁₂-ενδογενούς παράγοντα βρίσκεται αποκλειστικά στην επιφάνεια του ειλεού [48]. Συνήθως το πρώτο σύμπτωμα της έλλειψης B₁₂ είναι η αναιμία (μεγαλοβλαστική), ωστόσο είναι δυνατόν να παρατηρηθούν και νευρολογικές διαταραχές (νευροπάθεια, απώλεια μνήμης, παραισθήσεις). Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης σχετίζεται με αυξημένη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης στο πλάσμα [37,38].

Η βιταμίνη B₁₂ χρειάζεται να χορηγείται με τη μορφή συμπληρώματος (100 U/μηνιαίως) σε ασθενείς με κυστική ίνωση όταν μετά από αφαίρεση τμήματος του ειλεού το Schilling test έχει τιμή <45% [28].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 – ΜΕΤΑΛΛΑ ΚΑΙ ΙΧΝΟΣΤΟΙΧΕΙΑ

5.1 NATPIO (Na)

Τα ιόντα νατρίου, καλίου και χλωρίου αποτελούν τους κύριους ηλεκτρολύτες των υγρών του ανθρωπίνου σώματος και ρυθμίζουν στον οργανισμό το οσμωτικό ισοζύγιο και άρα κατ' επέκταση τον όγκο και τη σύνθεση των υγρών του σώματος και τη δραστικότητα των μυών και των νεύρων. Το νάτριο είναι το κύριο εξωκυττάριο κατιόν. Περίπου το 95% του νατρίου της διατροφής απορροφάται με τους εξής τρόπους κατά μήκος του εντερικού αυλού:

- A) Με ένα σύστημα σύγχρονης μεταφοράς γλυκόζης-νατρίου κατά μήκος της βασεοπλευρικής μεμβράνης
- B) Στο λεπτό έντερο και το εγγύς παχύ έντερο η μεταφορά γίνεται επίσης με τη βοήθεια ενός ηλεκτρικά ουδέτερου συστήματος σύγχρονης μεταφοράς νατρίου και χλωρίου
- Γ) Στο παχύ έντερο απορροφάται νάτριο μέσω ηλεκτρογενούς συστήματος. Η μεταφορά αυτή περιλαμβάνει κανάλια νατρίου [37,38].

ΡΟΛΟΣ NATPIOY

- Είναι σημαντικό για πολλές μεταφορικές διαδικασίες. Παίξει ρόλο στην απορρόφηση του χλωρίου, αμινοξέων, της γλυκόζης και του νερού.
- Ρυθμίζει την ωσμωτικότητα και επακόλουθα τον όγκο του εξωκυτταρίου υγρού
- Είναι απαραίτητο για τη δημιουργία του δυναμικού ηρεμίας και δράσης. Η μετάδοση των νευρικών σημάτων και η μυϊκή συστολή επιτυγχάνεται με τη μετάδοση του δυναμικού δράσης.
- Συμμετέχει στη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας από τους νεφρούς

- Κάποια λίγα ένζυμα απαιτούν την παρουσία νατρίου για να ενεργοποιηθούν. Ένα από αυτά είναι η $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPάση}$ [37,38].

Το νάτριο έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στους ασθενείς με κυστική ίνωση εξαιτίας της μη φυσιολογικής υψηλής συγκέντρωσής του στον ιδρώτα τους [15]. Τα βρέφη και τα παιδιά με κυστική ίνωση βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για υπονατριαιμία εξαιτίας των αυξημένων απωλειών άλατος δια του δέρματος. Συστήνεται στους ασθενείς με κυστική ίνωση να προσλαμβάνουν δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε αλάτι ιδίως κατά τη διάρκεια των καλοκαιρινών μηνών [26,49]. Σε υγρά και ζεστά κλίματα υπάρχουν υπερβολικές απώλειες υγρών, νερού και ηλεκτρολυτών στους ασθενείς αυτούς, με αποτέλεσμα να είναι αυξημένος ο κίνδυνος υπονατριαιμίας, υποκαλιαιμίας, υποχλωραιμίας και μεταβολικής οξέωσης [28,49]. Ως εκ τούτου κρίνεται απαραίτητη η συστηματική χορήγηση ηλεκτρολυτών σε όλους τους ασθενείς ηλικίας 18 μηνών και άνω. Σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς συστήνεται η πρόσληψη αλμυρών προϊόντων ούτως ώστε να εξασφαλίζεται η απαιτούμενη δόση νατρίου [28].

Το διαιτητικό νάτριο μπορεί να αυξήσει τη δραστηριότητα των αεραγωγών μέσω της αποτελεσματικότητας της ηλεκτρογενούς αντλίας νατρίου που βρίσκεται στη μεμβράνη των λείων αναπνευστικών μυών. Υψηλή πρόσληψη νατρίου έχει φανεί ότι αυξάνει την ευαισθησία των βρογχιολίων ιδιαίτερα ασθενείς που εμφανίζουν ασθματικές εκδηλώσεις [42].

Βρέφη υγιή χρειάζονται 2-4 mEq Na/kg/ημέρα. Βρέφη με κυστική ίνωση χρειάζονται το ανώτερο όριο αυτής της δοσολογίας εφόσον δεν εκτίθενται σε πολύ θερμά κλίματα [26,32]. Πριν την έναρξη διατροφής με στερεά τροφή ή όταν το κλίμα είναι υγρό και θερμό τα βρέφη πρέπει να προσλαμβάνουν συμπλήρωμα νατρίου [26]. Σε ενήλικες η χορήγηση συμπληρώματος συστήνεται μόνο σε

περιόδους παρατεταμένης απώλειας ιδρώτα κι αυτό γιατί η διατροφή ενός ανθρώπου βασίζεται σε τρόφιμα που ούτως ή άλλως περιέχουν μεγάλες ποσότητες νατρίου [15]. Οι συστάσεις που δίνονται για τους ασθενείς με κυστική ίνωση βάσει των διεθνών συστάσεων είναι οι εξής:

- 0 – 1 έτους: 2 mmol/kg (NaCl σε μορφή διαλύματος)
- 1 – 5 ετών : 1×600 mg (10 mmol ταμπλέτες Na)
- 6 – 11 ετών : 2×600 mg (20 mmol ταμπλέτες Na)
- > 11 ετών : 3×600 mg (30 - 40 mmol ταμπλέτες Na) [28].

5.2 ΧΛΩΡΙΟ (Cl)

Το χλώριο είναι το πιο άφθονο ανιόν στο εξωκυττάριο υγρό. Η κατανομή του χλωρίου στα σωματικά υγρά γενικά ακολουθεί αυτή του νατρίου. Η εξωκυττάρια συγκέντρωση Cl^- είναι περίπου 110 mmol/l, ενώ η ενδοκυττάρια είναι περίπου 2 mmol/l. Επομένως το Na^+ και το Cl^- αποτελούν τα κύρια ιόντα στο εξωκυττάριο υγρό. Το αρνητικό φορτίο του Cl^- εξουδετερώνει το θετικό φορτίο του Na^+ με το οποίο συνήθως συνδέεται. Για το λόγο αυτό το Cl^- είναι σημαντικό για τη διατήρηση της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας [37,38].

Το Cl^- είναι απαραίτητο για τη σύνθεση του γαστρικού υδροχλωρικού οξέος. Επίσης, το χλώριο εισέρχεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια σε ανταλλαγή με HCO_3^- . Η διαδικασία αυτή αποσκοπεί στο να μεταφερθεί το CO_2 που προέρχεται από τους ιστούς στους πνεύμονες ως HCO_3^- πλάσματος [37,38].

Η απορρόφηση του χλωρίου γίνεται σχεδόν ολοκληρωτικά στο λεπτό έντερο και είναι στενά συνυφασμένη με την απορρόφηση του νατρίου για τη διατήρηση της ηλεκτρικής ουδετερότητας, αν και ακολουθεί διαφορετικούς μηχανισμούς [37,38].

Το περισσότερο διαιτητικό χλώριο συνδέεται με το νάτριο με τη μορφή NaCl και βρίσκεται άφθονο σε πολλά τρόφιμα. Όπως και με τους άλλους ηλεκτρολύτες, σοβαρή διάρροια και εμετοί μπορεί να προκαλέσουν ανεπάρκεια Cl^- . Το χλώριο όπως και το νάτριο έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στους ασθενείς με κυστική ίνωση εξαιτίας της μη φυσιολογικής υψηλής συγκέντρωσής του στον ιδρώτα τους [15]. Συστήνεται στους ασθενείς με κυστική ίνωση να προσλαμβάνουν δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε αλάτι ιδίως κατά τη διάρκεια των καλοκαιρινών μηνών [26,49]. Σε υγρά και ζεστά κλίματα υπάρχουν υπερβολικές απώλειες υγρών, νερού και ηλεκτρολυτών στους ασθενείς αυτούς, με αποτέλεσμα να είναι αυξημένος ο

κίνδυνος υπονατριαιμίας, υποκαλιαιμίας, υποχλωραιμίας και μεταβολικής οξέωσης [28,49]. Ως εκ τούτου κρίνεται απαραίτητη η συστηματική χορήγηση ηλεκτρολυτών σε όλους τους ασθενείς ηλικίας 18 μηνών και άνω. Τα RDAs για το χλώριο είναι 750 mg/ημέρα, αλλά σε άτομα με αυξημένη φυσική δραστηριότητα ή αυξημένες απώλειες, όπως συμβαίνει σε ασθενείς με κυστική ίνωση, απαιτείται αυξημένη δοσολογία [31].

5.3 ΑΣΒΕΣΤΙΟ (Ca)

Το ασβέστιο που λαμβάνεται με την τροφή βρίσκεται κυρίως υπό τη μορφή δυσδιάλυτων αλάτων. Η απορρόφηση του ασβεστίου γίνεται κυρίως στο λεπτό έντερο και συμβαίνει μέσω δύο διεργασιών μεταφοράς:

α) Μεταφορά εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D. Λαμβάνει χώρα κυρίως στο δωδεκαδάχτυλο, απαιτεί ενέργεια, περιλαμβάνει μια πρωτεΐνη δέσμευσης ασβεστίου (CBP, calbindin) και ρυθμίζεται από την καλσιτριόλη. Το σύστημα αυτό ενεργοποιείται όταν η διαιτητική πρόσληψη του ασβεστίου είναι χαμηλή (<400 mg) και σε περιόδους αυξημένων αναγκών ασβεστίου.

β) Παθητική μεταφορά. Λαμβάνει χώρα κυρίως στον ειλεό. Το ποσό του ασβεστίου που απορροφάται μέσω αυτής της οδού εξαρτάται από την πρόσληψη ασβεστίου και αυξάνει όσο αυξάνει η διαιτητική πρόσληψη [37,38].

Τα λιπαρά οξέα που δεν απορροφήθηκαν από τον οργανισμό όπως συμβαίνει σε περίπτωση στεατόρροιας, επιδρούν αρνητικά στην απορρόφηση ασβεστίου, διότι σχηματίζουν δυσδιάλυτα άλατα με το ασβέστιο τα οποία δεν απορροφώνται αλλά απεκκρίνονται με τα κόπρανα [37,38]. Η απορρόφηση του ασβεστίου επηρεάζεται επίσης από τη έκκριση της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH), από την ηλικία, το φύλο, τη λακτόζη, τη βιταμίνη D, τις φυτικές ίνες και το οξαλικό οξύ [37,38].

Ο ρόλος του ασβεστίου είναι πρωταρχικός στο σχηματισμό των οστών και των δοντιών. Επιπλέον, ρυθμίζει τη δίοδο ιόντων διαμέσου κυτταρικών μεμβρανών, συντελεί στη μετάδοση νευρικών ερεθισμάτων, κανονίζει την πήξη του αίματος, διατηρεί την κανονική πίεση του αίματος και συμβάλει στην παραγωγή και δραστηριοποίηση ενζύμων και ορμονών. Ανεπαρκής πρόσληψη, δυσαπορρόφηση ή/και υπερβολική απώλεια ασβεστίου οδηγούν σε μη επαρκή εναπόθεση αλάτων

στα οστά με μακροπρόθεσμες συνέπειες τη δημιουργία οστεοπόρωσης, ραχίτιδας και οστεομαλακίας [37,38].

Το ενδιαφέρον των επιστημόνων είναι ιδιαίτερα αυξημένο όσον αφορά το υψηλό ποσοστό εμφάνισης οστεοπόρωσης, οστεοπενίας και μεγάλης συχνότητας καταγμάτων σε ασθενείς με κυστική ίνωση. Για το λόγο αυτό έχουν διεξαχθεί πολλές έρευνες και τα επιστημονικά συμπεράσματα συγκλίνουν στην άποψη ότι το ασβέστιο είναι ένα από τα μικροθρεπτικά συστατικά που σχετίζεται άμεσα με την κυστική ίνωση. Πολλές έρευνες έχουν δείξει ότι η ανεπάρκεια ασβεστίου και η χαμηλή οστική πυκνότητα είναι συχνά παρατηρούμενα ακόμα και σε παιδιά με κυστική ίνωση [26]. Η μέθοδος DEXA (dual-energy x-ray absorptiometry) χρησιμοποιείται ευρέως για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας. Στους ασθενείς με κυστική ίνωση οι οποίοι παρουσιάζουν μικρότερο σχήμα οστών, η μέθοδος αυτή μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς χαμηλά επίπεδα οστικής πυκνότητας. Για το λόγο αυτό προτιμάται η χρησιμοποίηση μιας άλλης μεθόδου που βασίζεται σε υπερήχους και ονομάζεται QUS (quantitative ultrasound). Η μέθοδος αυτή μπορεί να προσδιορίσει τον κίνδυνο δημιουργίας καταγμάτων σε μετα-εμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση ανεξάρτητα από την DEXA. Η QUS είναι πιο γρήγορη, πιο απλή στην εφαρμογή και κυρίως δεν υποβάλλει το άτομο σε έκθεση σε ακτινοβολία x. Χρησιμοποιείται για την ανίχνευση χαμηλής οστικής μάζας σε ασθενείς με κυστική ίνωση τουλάχιστον σε πρώτο στάδιο και στη συνέχεια τα θετικά αποτελέσματα επαληθεύονται με πιο ακριβείς και αναλυτικές μεθόδους [44].

Οι παράγοντες που θεωρούνται υπεύθυνοι για την ευθραυστότητα των οστών των ασθενών με κυστική ίνωση περιλαμβάνουν το μικρό οστικό μέγεθος, την ανεπαρκή αποθήκευση οστίτη ιστού κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και της εφηβείας καθώς και την υπερβολική απώλεια οστίτη ιστού με διαδικασίες

καταβολισμού [51,52]. Η χαμηλή οστική πυκνότητα είναι ιδιαίτερα χαμηλή στους ασθενείς αυτούς ακόμα κι όταν η διατροφή τους περιλαμβάνει μεγάλα συμπληρώματα βιταμίνης D και ασβεστίου. Η εντερική απορρόφηση του ασβεστίου είναι μικρότερη στα άτομα με κυστική ίνωση, αλλά επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από θεραπευτική αγωγή με παγκρεατικά ένζυμα. Επιπλέον, επειδή η βιταμίνη D επηρεάζει άμεσα την απορρόφηση ασβεστίου δίνεται βαρύτητα στην ποσότητα αλλά και στον τρόπο χορήγησής της κι έτσι θεωρείται περισσότερο αποτελεσματική η ενέσιμη μορφή της [46].

Οι θεραπείες για πρόληψη της οστεοπόρωσης σε νεαρές ηλικίες των ασθενών με κυστική ίνωση αποσκοπούν στην αύξηση του οστίτη ιστού και του μεγέθους των οστών. Για να επιτευχθεί αυτό χρειάζεται να δοθεί βάση στην αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (BMI) και στην αποφυγή καταβολικών καταστάσεων. Επομένως, οι θεραπείες προσανατολίζονται στην αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης, στη διόρθωση τα της υποθρεψίας και στη μείωση των αναπνευστικών λοιμώξεων. Η συνήθης θεραπεία με συμπληρώματα βιταμίνης D και ασβεστίου χωρίς να λαμβάνονται υπόψη και οι προαναφερθέντες παράγοντες δεν θα αποφέρει τόσο ικανοποιητικά αποτελέσματα [52].

Η σύσταση για τη χορήγηση ασβεστίου στους ασθενείς με κυστική ίνωση καθορίζεται ανάλογα με την ηλικία τους. Έτσι συστήνεται πρόσληψη 1-1,5 φορές το RDA και συγκεκριμένα σε:

- Βρέφη μέχρι 1 έτους: 200-300 mg / ημέρα στοιχειακού Ca
- Παιδιά 1-3 ετών: 500 mg / ημέρα
- Παιδιά 4-8 ετών: 800 mg / ημέρα
- Παιδιά 9-18 ετών: 1300 mg/ ημέρα
- Ενήλικες: 1000 mg/ ημέρα [32].

5.4 ΜΑΓΝΗΣΙΟ (Mg)

Το μαγνήσιο είναι το τέταρτο μεγαλύτερο σε ποσότητα κατιόν στο σώμα και το δεύτερο στο ενδοκυττάριο υγρό (μετά το κάλιο). Η απορρόφηση του μαγνησίου γίνεται σε όλο το μήκος του λεπτού εντέρου, κυρίως όμως στη νήστιδα και στον ειλεό. Για την απορρόφησή του υπάρχουν δύο συστήματα μεταφοράς: α) Με παθητική διάχυση όταν η διαιτητική πρόσληψη είναι υψηλή και β) με τη βοήθεια συστήματος μεταφοράς όταν η διαιτητική πρόσληψη είναι χαμηλή. Επίσης το παχύ έντερο πιθανόν να συμμετέχει στην απορρόφηση του μαγνησίου κυρίως όταν κάποια νόσος εμποδίζει την ομαλή απορρόφησή του στο λεπτό έντερο [37,38].

Τα λιπαρά οξέα που δεν απορροφήθηκαν από τον οργανισμό όπως συμβαίνει σε περίπτωση στεατόρροιας, επιδρούν αρνητικά στην απορρόφηση μαγνησίου. Αρνητική είναι επίσης η επίδραση των φυτικών ινών και των φυτικών οξέων στην απορρόφηση του μαγνησίου [37,38] .

Ανεπάρκεια μαγνησίου λόγω ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης δεν έχει αναφερθεί. Ασθενείς που πάσχουν από χρόνια διάρροια και εμετούς, αλκοολισμό, σύνδρομο δυσαπορρόφησης, σακχαρώδη διαβήτη και κάνουν χρήση διουρητικών έχουν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν συμπτώματα έλλειψης μαγνησίου, όπως ναυτία, εμετοί, ανορεξία, μυϊκή αδυναμία, σπασμοί, μεταβολές στην καρδιαγγειακή και νευρομυϊκή λειτουργία. Η υπομαγνησιαιμία που σχετίζεται με διαιτητική ανεπάρκεια εκδηλώνεται σχετικά σύντομα με συγκεντρώσεις μαγνησίου στο πλάσμα μικρότερες του 1,5 mg/dl [37,38].

Δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για ανεπάρκεια μαγνησίου σε ασθενείς με κυστική ίνωση, αλλά σχετικές έρευνες που έχουν γίνει οδηγούν στο συμπέρασμα πως η διαιτητική χορήγηση μαγνησίου έχει θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του άσθματος [15,42,53]. Η θετική συμβολή του μαγνησίου στην

αναπνευστική λειτουργία οφείλεται στο γεγονός ότι το μαγνήσιο με κάποιο άγνωστο μηχανισμό προκαλεί χαλάρωση των λείων μυών των βρόγχων και με αυτό τον τρόπο διευκολύνει τη δίοδο των βρογχικών εκκρίσεων χωρίς να φράσσονται οι αεραγωγοί [42]. Το πεδίο έρευνας προσφέρεται για εκτεταμένη μελέτη προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα που θα επιβεβαιώνουν αυτή την άποψη και θα εξηγούν αναλυτικά τους μηχανισμούς που θα συσχετίζουν το μαγνήσιο με την αναπνευστική λειτουργία και κατ' επέκταση με την κυστική ίνωση.

Οι συστάσεις για πρόσληψη μαγνησίου στους ασθενείς με κυστική ίνωση ακολουθούν τις συστάσεις για τον υγιή πληθυσμό ανάλογα με την ηλικία και διαμορφώνονται ως εξής:

- Άνδρες 19 – 30 ετών: 400 mg/ημέρα
- Άνδρες > 30 ετών: 420 mg/ημέρα
- Γυναίκες 19 – 30 ετών: 310 mg/ημέρα
- Γυναίκες > 30 ετών: 320 mg/ημέρα
- Εγκυμοσύνη: 350 – 360 mg/ημέρα
- Θηλασμός: 310 – 320 mg/ημέρα [31].

5.5 ΣΙΔΗΡΟΣ (Fe)

Ο σίδηρος στο ανθρώπινο σώμα βρίσκεται κατανεμημένος σε τρεις μορφές: το λειτουργικό, τον μεταφορικό και τον αποθηκευτικό. Πάνω από 65% του σιδήρου βρίσκεται στην αιμοσφαιρίνη, περίπου το 10% στη μυοσφαιρίνη, το 1% - 5% αποτελεί μέρος ενζύμων και ο υπόλοιπος σίδηρος βρίσκεται στον ορό ή αποθηκευμένος [37,38].

Ο αιμικός σίδηρος πρέπει πρώτα να υδρολυθεί από το τμήμα σφαιρίνης της αιμο- και μυο-σφαιρίνης από πρωτεολυτικά ένζυμα στο στομάχι και το λεπτό έντερο. Ο αιμικός σίδηρος είναι ευδιάλυτος στο αλκαλικό pH του εντέρου και η απορρόφησή του γίνεται υπό τη μορφή της μεταλλοπορφυρίνης κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο. Μετά την απορρόφηση γίνεται υδρόλυση της αίμης και παραλαμβάνεται Fe^{2+} και πρωτοπορφυρίνη. Ο μη αιμικός σίδηρος απελευθερώνεται ως Fe^{3+} από τα συστατικά του τροφίμου με τη δράση του HCl και της πεψίνης στο στομάχι. Παραμένει διαλυτός στο όξινο pH του στομάχου και πιθανόν εκεί να ανάγεται σε μικρό ποσοστό προς Fe^{2+} . Στο λεπτό έντερο κάποια ποσότητα Fe^{2+} μπορεί να οξειδωθεί προς Fe^{3+} και να καταβυθιστεί υπό τη μορφή $\text{Fe}(\text{OH})_3$ οπότε και παύει να είναι διαθέσιμος για απορρόφηση. Γενικά ο Fe^{2+} απορροφάται καλύτερα από τον Fe^{3+} [37,38].

Μετά την απορρόφηση από το εντεροκύτταρο, ο σίδηρος μπορεί να μεταφερθεί στο αίμα, να αποθηκευτεί στο εντεροκύτταρο ή να χρησιμοποιηθεί από το εντεροκύτταρο για κάποια λειτουργία του (ως συμπαραγόντας ενζύμων). Μέσα στο αίμα ο σίδηρος μεταφέρεται από την τρανσφερίνη και για να παραληφθεί από αυτή γίνεται οξείδωση από Fe^{2+} σε Fe^{3+} . Ελεύθερο Fe^{2+} μπορεί να προκαλέσει οξειδώσεις και να δημιουργήσει ελεύθερες ρίζες. Μία άλλη πρωτεΐνη που

εμπλέκεται με το σίδηρο είναι η φερριτίνη, η οποία συντίθεται σε διάφορους ιστούς και είναι η κύρια αποθηκευτική πρωτεΐνη του σιδήρου [37,38].

Ο σίδηρος μεταφέρει O_2 και ηλεκτρόνια και παίζει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή ενέργειας στον οργανισμό. Παράλληλα, μετέχει στο σχηματισμό ενζύμων τα οποία μέσα από διάφορες αντιδράσεις προστατεύουν τον οργανισμό [37,38].

Τα συμπτώματα της ανεπάρκειας του σιδήρου είναι: ωχρότητα, αναιμία, αδυναμία, ελαττωμένη αντίσταση στις λοιμώξεις, στοματίτιδα, ατροφία των θηλών της γλώσσας, αιμορραγίες αμφιβληστροειδούς και οίδημα οπτικής θηλής. Η ανεπάρκεια σιδήρου είναι συχνή μεταξύ των ασθενών με κυστική ίνωση και μπορεί να οφείλεται σε μη επαρκή διαιτητική πρόσληψη, δυσαπορρόφηση, απώλειες αίματος και χρόνιες λοιμώξεις. Τα παγκρεατικά ένζυμα μπορούν να δυσχεράνουν την απορρόφηση Fe, για το λόγο αυτό τα συμπληρώματα σιδήρου καλό είναι να μην χορηγούνται μαζί με τα παγκρεατικά ένζυμα [28].

Ο έλεγχος φερριτίνης είναι ο πιο συνήθης τρόπος για την αξιολόγηση των επιπέδων σιδήρου στον οργανισμό. Επειδή όμως η φερριτίνη είναι αντιδραστήριο οξείας φάσης μπορεί να πάρει ψευδώς υψηλές τιμές προκειμένου για ασθενείς με κυστική ίνωση εξαιτίας πιθανής σύγχρονης λοίμωξης. Πιο ευαίσθητος δείκτης ανεπάρκειας σιδήρου είναι οι υποδοχείς τρανσφερρίνης ορού, οι οποίοι δεν επηρεάζονται από μολύνσεις, αλλά δυστυχώς ο έλεγχος αυτός δεν είναι εμπορικά διαθέσιμος. Μέχρι την ανακάλυψη νέων αξιόπιστων δοκιμασιών, τα επίπεδα σιδήρου πρέπει να ελέγχονται ετησίως σε παιδιά και εφήβους με κυστική ίνωση με εξέταση των τιμών αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη [26].

Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη σιδήρου (RDA) για ασθενείς με κυστική ίνωση δε διαφέρει από τη σύσταση για το γενικό πληθυσμό και καθορίζεται για:

- Γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση και ενήλικες άνδρες: 10 mg/ημέρα
- Γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση: 15 mg/ημέρα
- Εγκυμοσύνη: 30 mg/ημέρα [31].

5.6 ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ (Zn)

Για να γίνει πέψη του ψευδαργύρου πρέπει πρώτα να υδρολυθεί από τις πρωτεΐνες και τα νουκλεϊκά οξέα. Η απελευθέρωση γίνεται από τις πρωτεάσες και τις νουκλεάσες στο στομάχι και το λεπτό έντερο. Επίσης σημαντικό ρόλο παίζει το HCl, διότι αύξηση του γαστρικού pH ελαττώνει την απορρόφηση ψευδαργύρου. Η απορρόφηση του ψευδαργύρου γίνεται σε όλο το μήκος του λεπτού εντέρου και κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο και τη νήστιδα, ενώ η απορρόφηση από το παχύ έντερο είναι περιορισμένη. Το μεγαλύτερο μέρος του ψευδαργύρου της διατροφής αποβάλλεται στα κόπρανα, ενώ το υπόλοιπο απορροφάται με παθητική μεταφορά. Μέσα στο αίμα ο Zn μεταφέρεται από την αλβουμίνη και από άλλες πρωτεΐνες, όπως ανοσοσφαιρίνη G, τρανσφερρίνη κλπ [37,38].

Ο ψευδάργυρος συμμετέχει σε διάφορες λειτουργίες με κύρια την ενεργοποίηση πολλών ενζύμων. Επιπλέον, συμμετέχει στη σύνθεση πρωτεϊνών, στο μεταβολισμό των υδατανθράκων (συνδέεται με ινσουλίνη), στην αντίληψη της γεύσης, στο μεταβολισμό των βιταμινών, στο σχηματισμό σπέρματος, στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και στην κανονική ανάπτυξη των εμβρύων. Οι δύο τελευταίες λειτουργίες του Zn που προαναφέρθηκαν καθιστούν ιδιαίτερα ανησυχητική την ανεπάρκειά του σε βρέφη με κυστική ίνωση, ιδίως σε εκείνα που παρουσιάζουν σοβαρή δυσαπορρόφηση λίπους και μειωμένη ανάπτυξη [54]. Η ανεπάρκεια Zn έχει βρεθεί ότι επηρεάζει τα επίπεδα βιταμίνης A. Επομένως συμπλήρωμα Zn κρίνεται απαραίτητο σε ασθενείς που παρουσιάζουν ανεπάρκεια βιταμίνης A ή σε εκείνους που εμφανίζουν συμπτώματα νυκταλωπίας και τα οποία δε βελτιώνονται μόνο με τη χορήγηση βιταμίνης A [26].

Σε έρευνες που έχουν γίνει βρέθηκε ότι εκτός των άλλων ανεπαρειών, βρέφη με κυστική ίνωση παρουσίαζαν σαφείς εκδηλώσεις χαμηλών επιπέδων

ψευδαργύρου, τα οποία βελτιώνονταν ύστερα από χορήγηση παγκρεατικών ενζύμων. Η ομοιόσταση του ψευδαργύρου εξαρτάται άμεσα από τη φυσιολογική λειτουργία του γαστρεντερικού σωλήνα και τη διαδικασία τόσο της απορρόφησης του εξωγενούς Zn, όσο και της έκκρισης του ενδογενούς Zn. Η τμηματική απορρόφησή του εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η περιεκτικότητά του σε ένα γεύμα και η παρουσία ενεργοποιητών (π.χ. ζωικές πρωτεΐνες, μητρικό γάλα) ή αναστολέων απορρόφησης (π.χ. φυλλικό οξύ) [54]. Ο ενδογενής ψευδάργυρος παράγεται κατά τη διάρκεια των παγκρεατικών εκκρίσεων καθώς αρκετά παγκρεατικά ένζυμα εξαρτώνται από την παρουσία Zn.

Άλλες πιθανές διαδικασίες παραγωγής είναι οι χολικές εκκρίσεις, οι γαστροδωδεκαδακτυλικές εκκρίσεις και η διακυτταρική μεταφορά βλέννας δια μέσου του λεπτού εντέρου. Σε περιπτώσεις ανεπάρκειας Zn οι απώλειες δια μέσου αυτής της οδού είναι περιορισμένες. Αυξημένες απώλειες ενδογενούς Zn έχουν παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς με κυστική ίνωση και σύγχρονη παρουσία κοιλιόκακης [54].

Η βασική στρατηγική για την αποτίμηση των επιπέδων Zn στον οργανισμό είναι η αντίδρασή του σε δοκιμή χορήγησης συμπληρώματος Zn (~1 mg στοιχειακού Zn/kg/ημέρα). Από τα αποτελέσματα αυτής της δοκιμής κρίνεται η ποσότητα του Zn που χρειάζεται να χορηγηθεί προκειμένου να αναπληρωθεί η ανεπάρκεια [54]. Τα RDA's για τη χορήγηση Zn είναι:

- Βρέφη: 5 mg/ημέρα
- Παιδιά 1 – 10 ετών: 10 mg/ημέρα
- Άνδρες > 11 ετών: 15 mg/ημέρα
- Γυναίκες >11 ετών: 12 mg/ημέρα
- Εγκυμοσύνη: 15 mg/ημέρα [31].

Τα παραπάνω συμπεράσματα βασίζονται σε μεμονωμένη έρευνα που διεξήχθη από το τμήμα Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου του Κολοράντο και για να εδραιωθούν χρειάζονται περισσότερες επιστημονικές μελέτες. Η συγκεκριμένη έρευνα χρησιμοποίησε δείγμα από 15 βρέφη με κυστική ίνωση (9 αγόρια και 6 κορίτσια, 7 θήλαζαν και 8 τρέφονταν με γάλα εμπορίου), στα οποία χορηγήθηκε ενδοφλεβίως Zn και η ποσότητα αυτή συνυπολογίσθηκε στην προσλαμβανόμενη ποσότητα Zn από την τροφή. Μετά από 3 μέρες μετρήθηκαν τα ποσά ενδογενούς Zn καθώς και του αποβαλλόμενου Zn από κόπρανα και ούρα. Η απορρόφηση Zn ήταν σημαντικά υψηλότερη στα βρέφη που θήλαζαν σε σύγκριση με τα βρέφη που τρέφονταν με γάλα εμπορίου. Εντούτοις σε όλα τα βρέφη η απορρόφηση Zn ήταν χαμηλότερη του φυσιολογικού, γεγονός που υποδηλώνει μέτρια ομοιόσταση Zn στον ασθενή πληθυσμό [54].

5.7 ΣΕΛΗΝΙΟ (Se)

Το σελήνιο είναι αμέταλλο και στον οργανισμό μπορεί να βρεθεί σε διάφορες οξειδωτικές καταστάσεις (συνήθως Se^{2+} , Se^{4+} , Se^{6+}). Η απορρόφηση του σεληνίου που είναι δεσμευμένο σε οργανικά μόρια γίνεται στο λεπτό έντερο και κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο και κυμαίνεται από 40%-70% [37,38].

Ο πρωταρχικός μεταβολικός του ρόλος στα θηλαστικά έγκειται στο ότι αποτελεί συστατικό του μεταλλοενζύμου υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και σχετίζεται στενά με το μεταβολισμό του οξυγόνου και ειδικά με τη διάσπαση του H_2O_2 . Επιπλέον, το σελήνιο παίζει κάποιο ρόλο στο ανοσοποιητικό, στην παγκρεατική λειτουργία και στην αποτοξίνωση βαρέων μετάλλων [37,38].

Το σελήνιο ως μικροθρεπτικό συστατικό φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο στην κυστική ίνωση, καθώς βελτιώνει τη λειτουργία των πνευμόνων και προστατεύει την αναπνευστική οδό από τις οξειδωτικές επιδράσεις διαφόρων ενεργοποιημένων μορίων. Ο αντιοξειδωτικός του ρόλος έχει διαπιστωθεί από έρευνα των L. Wood et al και φαίνεται ότι έχει ακόμα καλύτερα αποτελέσματα όταν συνυπάρχει με υψηλές συγκεντρώσεις β-καροτενίου και απαραίτητων λιπαρών οξέων. Στη συγκεκριμένη μελέτη συμμετείχαν 46 ασθενείς με κυστική ίνωση οι οποίοι χωρίστηκαν τυχαία σε 2 ομάδες. Στην ομάδα Α χορηγήθηκε χαμηλή δόση συμπληρώματος βιταμινών (100mg Vit E + 500 μg Vit A). Στην ομάδα Β χορηγήθηκε υψηλή δόση συμπληρώματος βιταμινών (200mg Vit E, 300mg Vit C, 25mg β-καροτένιο, 90μg Se + 500 μg Vit A). Μετά από 8 εβδομάδες παρακολούθησης ακολούθησαν μετρήσεις που έδειξαν ότι η αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού βελτιώθηκε σημαντικά στην ομάδα Β, ενώ στην ομάδα Α δεν παρουσιάστηκε καμία μεταβολή. Το συμπέρασμα ήταν ότι οι αντιοξειδωτικές ουσίες (συμπεριλαμβανομένου και του Se) παίζουν σημαντικό ρόλο στη βελτίωση

της αναπνευστικής λειτουργίας, καθώς προστατεύουν τον οργανισμό από την εκδήλωση οξειδωτικού stress το οποίο συνδέεται άμεσα με επιδείνωση της πορείας της κυστικής ίνωσης [41]. Το συμπέρασμα αυτό για την αντιοξειδωτική δράση του Se ενισχύεται από έρευνες που αποδεικνύουν ότι το στοιχείο αυτό βελτιώνει σημαντικά την κατάσταση των ασθματικών ασθενών [53]. Ωστόσο, για πιο ακριβή και έγκυρα συμπεράσματα απαιτείται απιπλέον μελέτη και επιστημονική έρευνα.

Τα RDAs για το σελήνιο για ασθενείς με κυστική ίνωση ακολουθούν τις συστάσεις για τον υγιή πληθυσμό. Έτσι ισχύει:

- Βρέφη: 10 µg/ημέρα
- Παιδιά 1 – 6 ετών: 20 µg/ημέρα
- Παιδιά 7 – 10 ετών: 30 µg/ημέρα
- Παιδιά 11 – 14 ετών: 40 µg/ημέρα
- Παιδιά 15 – 18 ετών: 50 µg/ημέρα
- Άνδρες > 19 ετών: 70 µg/ημέρα
- Γυναίκες >19 ετών: 55 µg/ημέρα
- Εγκυμοσύνη: 65 µg/ημέρα [31].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η σαφής συσχέτιση ανάμεσα στη διατροφική κατάσταση και την κλινική εικόνα της κυστικής ίνωσης επιβάλλει προσεκτική διατροφική παρέμβαση, καθοδήγηση και έλεγχο όλων των ασθενών. Η έγκαιρη διάγνωση, η σωστή διατροφή με ταυτόχρονη χορήγηση παγκρεατικών ενζύμων και τα συμπληρώματα μικροθρεπτικών συστατικών, σε συνδυασμό με την κατάλληλη εκπαίδευση του ασθενή, είναι ικανά να βελτιώσουν την κλινική εικόνα του και να του εξασφαλίσουν καλύτερη ποιότητα ζωής. Βέβαια, είναι απαραίτητο να γίνουν περαιτέρω έρευνες και μελέτες προκειμένου να διαπιστωθεί η συμβολή και των υπόλοιπων μικροθρεπτικών συστατικών και η συσχέτισή τους με την κυστική ίνωση. Τα δεδομένα που υπάρχουν είναι πολύ περιορισμένα σε σύγκριση με τις αυξημένες ανάγκες των ασθενών. Τα συμπεράσματα της συγκεκριμένης εργασίας είναι αποτέλεσμα μεμονωμένων ερευνών και ως εκ τούτου δεν είναι ικανά να καλύψουν όλο το φάσμα των ερωτήσεων που προκύπτουν για την κυστική ίνωση. Έχοντας μια ολοκληρωμένη εικόνα για τη δράση των βιταμινών, των μετάλλων και των ιχνοστοιχείων της διατροφής θα είναι εφικτή η καλύτερη αντιμετώπιση της νόσου και η αύξηση του προσδόκιμου ζωής των ασθενών.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Από τη στιγμή που η κυστική ίνωση δεν είναι μια ασθένεια – σφάλμα κάποιου, ούτε ο ασθενής, ούτε η οικογένειά του πρέπει να αισθάνονται ένοχοι και να αυτοκατηγορούνται. Αυτός που πάσχει είναι ένας άνθρωπος με ικανότητες και ταλέντα, τα οποία αν καλλιεργηθούν, μπορεί να είναι μοναδικά, ένας άνθρωπος που αξίζει την αγάπη και την αποδοχή όλων, ένας άνθρωπος που έχει δικαίωμα να ζει και να ονειρεύεται, ένας άνθρωπος ξεχωριστός και μοναδικά υπέροχος!

Woe to that child which when kissed on the forehead tastes salty.

He is bewitched and soon must die.

Anonymous

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΗΜΕΡΗΣΙΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΩΝ ΑΝΑΓΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ

ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

Εάν το παιδί αναπτύσσεται φυσιολογικά ή αν ο ενήλικας διατηρεί το βάρος του και η κατάσταση των πνευμόνων όπως και η στεατόρροια είναι υπό έλεγχο, οι ημερήσιες ενεργειακές απαιτήσεις υπολογίζονται από την τυπική πρόσληψη και κατανάλωση ενέργειας ώστε να διατηρείται το ισοζύγιο. Προκειμένου να επιτευχθεί υγιής και φυσιολογική ανάπτυξη και διατήρηση βάρους, η θερμιδική πρόσληψη πρέπει να είναι σύμφωνη με τα RDA's για το φύλο και την ηλικία [31].

Στην περίπτωση όμως που το παιδί δεν αναπτύσσεται φυσιολογικά ή ο ενήλικας δεν διατηρεί το βάρος και τη σωματική σύσταση, ο υπολογισμός των ενεργειακών αναγκών βασίζεται στα παρακάτω βήματα:

ΒΗΜΑ 1^ο

Υπολογίζουμε το βασικό μεταβολικό ρυθμό (BMR) χρησιμοποιώντας τις αντίστοιχες εξισώσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας που βασίζονται στο σωματικό βάρος.

ΗΛΙΚΙΑ (έτη)	ΓΥΝΑΙΚΕΣ	ΑΝΔΡΕΣ
0 – 3	61.0 wt – 51	60.9 wt – 54
3 – 10	22.5 wt + 499	22.7 wt + 495
10 – 18	12.2 wt + 746	17.5 wt + 651
18 – 30	14.7 wt + 496	15.3 wt + 679
30 – 60	8.7 wt + 829	11.6 wt + 879

ΒΗΜΑ 2^ο

Υπολογίζουμε τις ημερήσιες ενεργειακές δαπάνες (DEE) πολλαπλασιάζοντας το BMR με τον παράγοντα φυσικής δραστηριότητας (AC) και με τον παράγοντα της ασθένειας (DC).

$$DEE = BMR \times (AC + DC)$$

Παράγοντας Φυσικής Δραστηριότητας (AC):

- Κλινήρης = 1.3
- Καθιστική ζωή = 1.5
- Δραστήριος = 1.7

Παράγοντας Ασθένειας (DC):

- Φυσιολογική λειτουργία πνευμόνων = 0.0
(FEV₁ ≥ 80% του προβλεπόμενου)
- Ήπια αναπνευστική ανεπάρκεια = 0.2
(FEV₁ 40% - 79% του προβλεπόμενου)
- Σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια = 0.3
(FEV₁ < 40% του προβλεπόμενου)
- Πολύ σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια = 0.4 – 0.5
(FEV₁ << 40% του προβλεπόμενου)

ΒΗΜΑ 3^ο

Υπολογίζουμε τις συνολικές ενεργειακές απαιτήσεις (DER)* από τις ημερήσιες ενεργειακές δαπάνες (DEE), λαμβάνοντας υπόψη μας το βαθμό της στεατόρροιας.

- Φυσιολογική παγκρεατική λειτουργία = DER = DEE
(Παράγοντας απορρόφησης λίπους [CFA] ≥ 93% της αντίστοιχης πρόσληψης και για ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ένζυμα)

- Παγκρεατική ανεπάρκεια = DER = DEE (0.93/CFA)

(Ο παράγοντας απορρόφησης λίπους πρέπει να ορίζεται σαν κλάσμα της πρόσληψης λίπους)

- Μη διαθέσιμη εξέταση λίπους από 72h συλλογή κοπράνων = DER = DEE (0.93/0.85)

(Η τιμή 0.85 που χρησιμοποιείται στον υπολογισμό είναι προσεγγιστική. Για μεγαλύτερη ακρίβεια πρέπει να γίνεται συλλογή και μέτρηση λίπους κοπράνων)

* Οι συνολικές ενεργειακές απαιτήσεις (DER) μπορούν να επηρεαστούν κι άλλο εξαιτίας φλεγμονής, πυρετού, σακχαρώδους διαβήτη οφειλόμενου στην κυστική ίνωση και εγκυμοσύνης [31].

Παράδειγμα: Άνδρας ασθενής 22 ετών, βάρους 54kg, FEV₁ 60% του προβλεπόμενου, φοιτητής με καθιστική ζωή. Του χορηγούνται ένζυμα λόγω παγκρεατικής ανεπάρκειας και η 72h εξέταση λίπους κοπράνων έδειξε CFA = 78% της πρόσληψης.

Υπολογισμοί: DEE = BMR × (1.5 + 0.2)

$$= [15.3 (54) + 679] \times 1.7$$

$$= [826.2 + 679] \times 1.7 = 1505.2 \times 1.7$$

$$\mathbf{DEE = 2559 \text{ kcal}}$$

$$\text{DER} = \text{DEE} \times (0.93/\text{CFA})$$

$$= 2559 \times (0.93/0.78) = 2559 \times 1.19$$

$$\mathbf{DER = 3045 \text{ kcal/day}}$$

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ RDAs ΓΙΑ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

ΜΙΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΑ	ΑΝΔΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ
ΒΙΤΑΜΙΝΗ Α	1-2×RDA / 5000-10000 IU/day	1-2×RDA / 5000-10000 IU/day
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	1-2×RDA / 400 IU ή 25 mg	1-2×RDA / 400 IU ή 25 mg
ΒΙΤΑΜΙΝΗ Ε	> 1 έτους: 25-50 IU/day ≤ 10 ετών: 100IU/day > 10 ετών: 200-400 IU/day	> 1 έτους: 25-50 IU/day ≤ 10 ετών: 100IU/day > 10 ετών: 200-400 IU/day
ΒΙΤΑΜΙΝΗ Κ	>1 έτους: 2,5-5,0 mg/week Παιδιά και ενήλικες: 2,5-5,0 mg/2 φορές τη βδομάδα	>1 έτους: 2,5-5,0 mg/week Παιδιά και ενήλικες: 2,5-5,0 mg/2 φορές τη βδομάδα
ΒΙΤΑΜΙΝΗ C	60mg/day	60mg/day
ΒΙΤΑΜΙΝΗ B ₁₂	100 IU/ μήνα μετά από αφαίρεση ειλεού	100 IU/ μήνα μετά από αφαίρεση ειλεού
ΝΑΤΡΙΟ (Na)	> 1 έτους: 2 mmol/kg 1-5 ετών: 1×600mg/d 6-11 ετών: 2×600mg/d > 11 ετών: 3×600mg/d	> 1 έτους: 2 mmol/kg 1-5 ετών: 1×600mg/d 6-11 ετών: 2×600mg/d > 11 ετών: 3×600mg/d
ΧΛΩΡΙΟ (Cl)	750mg/day	750mg/day
ΑΣΒΕΣΤΙΟ (Ca)	> 1 έτους: 200-300mg/d 1-3 ετών: 500mg/day 4-8 ετών: 800mg/day 9-18 ετών: 1300mg/day Ενήλικες: 1000 mg/day	> 1 έτους: 200-300mg/d 1-3 ετών: 500mg/day 4-8 ετών: 800mg/day 9-18 ετών: 1300mg/day Ενήλικες: 1000 mg/day
ΜΑΓΝΗΣΙΟ (Mg)	< 30 ετών: 400mg/day >30 ετών: 420mg/day	< 30 ετών: 310mg/day >30 ετών: 320mg/day Εγκυμ/νη: 350-360mg/ day Θηλασμός: 310-320mg/d
ΣΙΔΗΡΟΣ (Fe)	10mg/day	Προ εμμηνόπαυσης: 15mg/day Μετά εμμηνόπαυσης: 10mg/day Εγκυμοσύνη: 30mg/day
ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ (Zn)	> 1 έτους: 5mg/day 1-10 ετών: 10mg/day >11 ετών: 15mg/day	> 1 έτους: 5mg/day 1-10 ετών: 10mg/day >11 ετών: 12mg/day Εγκυμοσύνη: 15mg/day
ΣΕΛΗΝΙΟ (Se)	> 1 έτους: 10μg/day 1-6ετών: 20μg/day 7-10 ετών: 30μg/day 11-14ετών: 40μg/day 15-18 ετών: 50μg/day >19 ετών: 70μg/day	> 1 έτους: 10μg/day 1-6ετών: 20μg/day 7-10 ετών: 30μg/day 11-14ετών: 40μg/day 15-18 ετών: 50μg/day >19 ετών: 55μg/day Εγκυμοσύνη: 65μg/day

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Karen Hopkin. Understanding Cystic Fibrosis. University Press of Mississippi. USA 1998
2. Felix Ratjen, Gerd Doring. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2003; **361**:681-9
3. Rosenstein BJ, Zeitlin PL. Cystic Fibrosis. *Lancet* 1998; **351**:277-82
4. Iollo J M Doull. Recent advances in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; **85**:62-66
5. Guidelines for the diagnosis and management of cystic fibrosis, World Health Organization / Human genetics Programme, International Cystic Fibrosis Association, 1996
6. K. Kunzelmann, R. Schreiber. CFTR, A Regulator of Channels. *J. Membrane Biol.* 1999; **168**:1-8
7. Ma J, Davis PB. What we know and what we do not know about cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutation. *Clin Chest Med* 1998; **19(3)**:443-58
8. R. Greger, R. Schreiber, M. Mall et al. Cystic fibrosis and CFTR. *Pflügers Arch – Eur J Physiol* 2001; **443** [Suppl 1]:53-57
9. E. M. Shwiebert, D. J. Benos, M. E. Egan et al. CFTR is a Conductance Regulator as well as a Chloride Channel. *Physiological Reviews* 1999; **79** suppl:S145-S166
10. Mall MA, Wissner T. Gonska D. et al. A Dual Role for Purinergic Agonists: Closer to Effective Treatment for Cystic Fibrosis? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; **23(6)**:755-761
11. A. P. Feranchak. Hepatobiliary Complications of Cystic Fibrosis. *Current Gastroenterology Reports* 2004; **6**:231-239

12. Milla PJ. Cystic Fibrosis: Present and future. *Digestion* 1998; **59**:578-88
13. Mickle JE Cutting GR. Clinical implications of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations. *Clin Chest Med* 1998; **19(3)**:443-58
14. Riedel BD. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *Pediatr Ann* 1997; **26(4)**:235-41
15. A.M. Coulston, C. L. Rock, E. R. Monsen. Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease. Academic Press. USA 2001
16. M. W. Konstan, S. M. Butler, D. V. Schidlow et al for the investigators and coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Patterns of Medical Practice in Cystic Fibrosis: Part II. Use of Therapies. *Pediatric Pulmonology* 1998; **28**:248-254
17. P. Robinson. Cystic Fibrosis. *Thorax* 2001; **56**:237-241
18. J. S. Wagener, A. A. Headley. Cystic Fibrosis: Current Trends in Respiratory Care. *Respiratory Care* 2003; **48(3)**:234-245
19. S. Creveling, M. Light, P. Gardner et al. Cystic Fibrosis, nutrition and the health care team. *S186* 1997; **97(10)**, Suppl. 2
20. B. W. Ramsey, P. M. Farrell, P. Pencharz and the consensus Committee. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992; **55**:108-16
21. M. H. Schöni, C. Casaulta-Aebischer. Nutrition and lung function in cystic fibrosis patients. *Clinical Nutrition* 2000; **19(2)**:79-85
22. V. Shaw & M. Lawson. Clinical Paediatric Dietetics. Second Edition. BDA 2001.

23. PSW Davies, J. M. Erskine, K. M. Hambidge et al. Longitudinal investigation of energy expenditure in infants with cystic fibrosis. *European Journal of Clinical Nutrition* 2002; **56**:940-946
24. H. Anthony, S. Paxton, A. Catto-Smith, P. Phelan. Physiological and psychosocial contributors to malnutrition in children with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition* 1999; **18(6)**:327-335
25. S. A. Abrams. Chronic Pulmonary Insufficiency in Children and its Effects on Growth and Development. *J. Nutr* 2001; **131**:938S-941S
26. D. Borowitz, R. D. Baker and V. Stallings. Consensus Report on Nutrition for Pediatric Patients with Cystic Fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002; **35**:246-259
27. P. B. Pencharz, P. R. Durie. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis and its treatment. *Clinical Nutrition* 2000; **19(6)**:387-394
28. M. Sharma, M. Singh. Nutritional management at Children with Cystic Fibrosis. *Indian Pediatrics* 2003; **40**:1055-1062
29. H. Anthony, Ce Collins, G. Davidson et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: Australian guidelines. *J. Paediatr. Child Health* 1999; **35**:125-129
30. S. Schibli, P. R. Durie and E. D. Tullis. Proper usage of pancreatic enzymes. *Curr Opin Pulm Med* 2002; **8**:542-546
31. L. K. Mahan, S. Escott-Stump. Krause's Food Nutrition and Diet Therapy, 10th edition. W.B. Saunders Company. USA 2000
32. M. M. Gottschlich. The Science and Practice of Nutrition Support. A Case-Based Core Curriculum. Kendall/Hunt Publishing Company. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition 2002

33. B. De Vizia, V. Raia, C. Spano et al. Effect of an 8-month treatment with ω -3 Fatty Acids (Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic) in Patients with Cystic Fibrosis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2003; **27**(1):52-57
34. B. M. Winklhofer-Roob. Cystic Fibrosis: nutritional status and micronutrients. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2000; **3**:293-297
35. J. Schwartz. Role of polyunsaturated fatty acids in lung disease. *Am J Clin Nutr* 2000; **71**(suppl):3935-65
36. A. Moran, D. Hardin, D. Rodman et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus. A consensus conference report. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1999; **45**:61-73
37. R. L. Caret, K. J. Denniston, J. J. Topping. Principles & Applications of Inorganic, Organic & Biological Chemistry. WCB Publishers. USA 2000
38. T. Brody. Nutritional Biochemistry. Second Edition. Academic Press. USA 1999
39. E. A. Ansari, K. Sahni, C. Etherington et al. Ocular signs and symptoms and vitamin A status in patients with cystic fibrosis treated with daily vitamin A supplements. *Br F Ophthalmol* 1999; **83**:688-691
40. J. Dowsett. An Overview of Nutritional Issues for the adult with Cystic Fibrosis. *Nutrition* 2000; **718**(16):566-570
41. L. G. Wood, D. A. Fitzgerald, A. K. Lee and M. L. Garg. Improved antioxidant and fatty acid status of patients with cystic fibrosis after antioxidant supplementation is linked to improved lung function. *Am J Clin Nutr* 2003; **77**:150-9

42. H. A. Smit. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma and protective effects of food intake: from hypothesis to evidence? *Respiratory Research* 2001; **2**:261-264
43. R. K. Lark, G. E. Lester, D. A. Ontjes et al. Diminished and erratic absorption of ergocalciferol in adult cystic fibrosis patients. *Am J Clin Nutr* 2001; **73**:602-6
44. F. Flohr, A. Lutz, E. M. App et al. Bone mineral density and quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis. *European Journal of Endocrinology* 2002; **146**:531-536
45. A. Dosanjh. A review of nutritional problems and the cystic fibrosis lung transplant patient. *Pediatr Transplantation* 2002; **6**:388-391
46. E. Botton, A. Saraux, H. Laselve et al. Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis. *Joint Bone Spine* 2003; **70**:327-335
47. M. Rashid, P. Durie, M. Andrew et al. Prevalence of vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1999; **70**:378-82
48. D. C. Wilson and P. B. Pencharz. Nutrition and Cystic Fibrosis. *Nutrition* 1998; **14**:792-795
49. M. N. Sawka and S. J. Montain. Fluid and electrolyte supplementation for exercise heat stress. *Am J Clin Nutr* 2000; **72** (suppl):564S-72S
50. M. A. Turner, D. Goldwater, T. J. David. Oxalate and calcium excretion in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2000; **83**:244-247
51. M. Sood, G. Hambleton, M. Super et al. Bone status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; **84**:516-520
52. E. M. Laursen, C. Molgaard, K. F. Michaelsen et al. Bone mineral status in 134 patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2000; **83**:244-247

- 53.M. K. Sridhar. Nutrition and lung health. *Proceedings of the Nutrition Society* 1999; **58**:303-308
- 54.N. F. Krebs, J. E. Westcott, T. D. Arnold et al. Abnormalities in Zinc Homeostasis in Young Infants with Cystic Fibrosis. *Pediatr Res* 2000; **48**:256-261

