



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

*Η ευεργετική δράση παρεντερικού γαλακτώματος πλούσιο σε ω -3
λιπαρά οξέα σε πρόωρα νεογνά*

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ

Μασσαρά Παρασκευή

A.M. 20920

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Σκουρολιάκου Μαρία

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Σκουρολιάκου Μαρία

Κυριακού Αναμαντίνη

Πολυχρονόπουλος Ευάγγελος

Στον πατέρα μου

Περιεχόμενα

Περίληψη	5
Γενικό Μέρος.....	6
Ιστορική αναδρομή.....	7
Πρόωρη Γέννηση.....	9
Ορισμός και Ταξινόμηση	9
Πρόωρη Γέννηση Ανά Τον Κόσμο.....	11
Αιτίες Πρόωρου Τοκετού	11
Παράγοντες Κινδύνου για τα Πρόωρα Νεογνά	13
Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία	15
Παρεντερική Σίτιση Νεογνών	18
Ενδείξεις.....	19
Επιλοκές Παρεντερικής Σίτισης	20
Ηπατική νόσος συνδεδεμένη με τη ΠΔ-Χολόσταση	21
Σύσταση Παρεντερικής Διατροφής του πρόωρου Νεογνού.....	26
Ανάγκες σε ενέργεια	26
Ανάγκες σε υγρά.....	28
Ανάγκες σε υδατάνθρακες.....	29
Ανάγκες σε πρωτεΐνες	30
Ανάγκες σε λίπος	31
Ανάγκες σε ηλεκτρολύτες	32
Ανάγκες σε , μέταλλα, ιχνοστοιχεία και βιταμίνες	33
Παρεντερική Διατροφή από την πρώτη ημέρα ζωής	37
Φλεγμονή	38
Κυτταροκίνες.....	38
Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.....	43
Είδη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων	43
Mead Acid	44
Ωμέγα-3, Ωμέγα-6 λιπαρά οξέα και Φλεγμονή	46
Διαλύματα Παρεντερικής και Πρόωρα Νεογνά	50
Χολόσταση	50
Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία	54
Ειδικό Μέρος.....	55

Σκοπός.....	56
Μεθοδολογία	56
Χαρακτηριστικά του Δείγματος.....	56
Παρεντερική Διατροφή	57
Αιμοληψία και συλλογή δειγμάτων	59
Μέθοδος ELISA	60
Αντιδραστήρια- Όργανα.....	60
Στατιστική Ανάλυση	64
Στατιστική Επεξεργασία.....	65
Αποτελέσματα Μετρήσεων Λιπαρών Οξέων	65
Έλεγχος μεταξύ των ομάδων ελέγχου και παρέμβασης για τα λιπαρά οξέα	69
Αποτελέσματα μετρήσεων των κυτταροκινών	73
Συγκρίσεις των επιπέδων των κυτταροκινών στις διαφορετικές χρονικές στιγμές.....	75
Έλεγχος συσχέτισης των γαλακτωμάτων λιπιδίων με τον κίνδυνο εμφάνισης ΒΠΔ.....	78
Σχόλια	81
Συμπεράσματα.....	83
Βιβλιογραφία.....	84
Παράρτημα.....	88

Περίληψη

Από την πρώτη εφαρμογή της παρεντερικής διατροφής στα τέλη της δεκαετίας του 1960 σε πρόωρο νεογνό μέχρι σήμερα, οι ανάγκες των πρόωρων νεογνών, οι κίνδυνοι, οι επιπλοκές της παρεντερικής διατροφής αποτέλεσαν αντικείμενο πολλών μελετών.

Οι ευεργετικές επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων ήταν ήδη γνωστές πολύ πριν την ανάπτυξη της παρεντερικής διατροφής. Αναμενόμενα μελετήθηκαν ειδικότερα, δοκιμάστηκαν και πήραν τη θέση τους σε αυτή τη νέα οδό σίτισης. Ωστόσο η δράση τους σε παθήσεις των νεογνών, στη φλεγμονή, στην ανάπτυξη και η συνέργια τους με άλλα θρεπτικά συστατικά δεν έχει ακόμα πλήρως διευρυνθεί. Σε αυτό στοχεύει να συμβάλλει και η παρούσα μελέτη.

Στο Γενικό Μέρος πραγματοποιείται σύντομη ιστορική αναδρομή της παρεντερικής διατροφής, παρουσιάζονται τα κριτήρια, οι αιτίες, οι κίνδυνοι και η συχνότητα της προωρότητας. Επίσης παραθέτονται οι νέες κατευθυντήριες συστάσεις για την ικανοποίηση των διατροφικών αναγκών των πρόωρων νεογνών, ο ρόλος και οι ιδιότητες των ω-3 λιπαρών οξέων και η δράση τους στη φλεγμονή.

Στο Πειραματικό Μέρος αναφέρεται η διαδικασία που ακολουθήθηκε για τον προσδιορισμό των προφλεγμονωδών κυτταροκινών TNF- α , IL6, IL8 στον ορό 60 πρόωρων νεογνών.

Γενικό Μέρος

Ιστορική αναδρομή

Η επικρατούσα άποψη τη δεκαετία του 1960 ήταν " Η εξ ολοκλήρου σίτιση μέσω φλέβας είναι αδύνατη αλλά ακόμη και αν ήταν δυνατή, θα ήταν μη πρακτική, αλλά ακόμη και αν ήταν πρακτική, θα ήταν μη προσιτή[1].

Η έννοια της σίτισης ασθενών εξ ολοκλήρου παρεντερικά με έγχυση θρεπτικών ουσιών ή υγρών ενδοφλεβίως υποστηρίχθηκε και επιχειρήθηκε πολύ πριν από την επιτυχή πρακτική εφαρμογή της ολικής παρεντερικής διατροφής (ΟΠΔ) πριν από τέσσερις περίπου δεκαετίες. Η υλοποίηση αυτού του 400 ετών φαινομενικά ευφάνταστου επιχειρήματος απαίτησε αιώνες ερευνών σε συνδυασμό με την τεχνολογική πρόοδο, ενδεδειγμένες κλινικές εφαρμογές και την εξέλιξη επιστημών όπως η φαρμακολογία, η παθολογία κ.α. [1].

Η παρεντερική διατροφή συλλαμβάνεται ως ιδέα το 1628, όταν ο Harvey περιέγραψε την κυκλοφορία του αίματος και του γεννήθηκε η ιδέα ότι τα θρεπτικά συστατικά της τροφής μπορεί να μεταφέρονται στους ιστούς μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Η πρώτη πρακτική εφαρμογή παρεντερικής έγχυσης ουσιών καταγράφεται το 1656 όταν ο Wren χορήγησε κρασί και όπιο στις φλέβες σκύλου. Παρόμοιες ήταν και οι εργασίες των Fracassato το 1658 και Lower το 1662 [2].

Ο 17ος και 18ος αιώνας χαρακτηρίζονται από πολλές και σημαντικές αλλαγές και καινοτομίες στον τομέα της διατροφής και του μεταβολισμού καθώς πραγματοποιήθηκε μετάβαση από τη μεσαιωνική στη σύγχρονη διατροφή και μελετήθηκε η οξεο-βασική χημεία [2].

Οι ερευνητές και οι κλινικοί γιατροί είχαν από καιρό αρχίσει να συνειδητοποιούν τη σημασία της παροχής επαρκούς διατροφής για τους ασθενείς, κυρίως σε εκείνους με γαστρεντερικά προβλήματα. Από το ιστορικό πείραμα του Wren και μετά, διάφοροι ερευνητές είχαν πειραματιστεί στη παροχή θρεπτικών συστατικών, όπως υδατάνθρακες και λιπίδια στα ζώα, καθώς επίσης και στον άνθρωπο, στην προσπάθειά τους να κατανοήσουν και να αναπτύξουν αυτή την καινοτόμο προσέγγιση για την θρέψη.[3]

Στον 19ο αιώνα και κυρίως στο 2ο μισό του σημειώθηκαν σημαντικές εξελίξεις. Συγκεκριμένα το 1831 χρησιμοποιήθηκαν επιτυχώς ενδοφλέβια αλατούχα διαλύματα για τη θεραπεία της χολέρας από τον Thomas Aitchison Latta με ενθαρρυντικά αποτελέσματα[2].

Το 1843 ο Claude Bernard πειραματίστηκε σε ζώα με σχετική επιτυχία χορηγώντας τους ενδοφλεβίως αρχικά διαλύματα ζάχαρης και στη συνέχεια γάλα, ασπράδια αυγών και άλλα

θρεπτικά συστατικά. Το 1875 χαρακτηρίστηκε από ανεπιτυχείς προσπάθειες υποδόριας χορήγησης τροφών αλλά και από την απομόνωση σε καθαρή μορφή της γλυκόζης, της φρουκτόζης και της αιθυλικής αλκοόλης.

Το 1904 με πείραμα του Friedrich, το οποίο θεωρείται ότι μπορεί να είναι η πρώτη εφαρμογή ολικής παρεντερικής διατροφής στον άνθρωπο, χορηγήθηκαν πεπτίδια, λίπος, γλυκόζη και ηλεκτρολύτες υποδορίως. Τα αποτελέσματα ήταν τόσο οδυνηρά, που ακόμη και ο Friedrich δεν ήθελε να συνεχίσει την έρευνα σε αυτόν τον τομέα. Οι ελλείψεις φαρμακολογικές και μικροβιολογικές γνώσεις οδήγησαν σε προβλήματα σταθερότητας (συμπεριλαμβανομένων ασυμβατότητας και ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων), και μικροβιακής στεριότητας που δεν αναγνωρίστηκαν και εξετάστηκαν δεόντως εκείνη την εποχή.[3]

Στις αρχές του 20ου αιώνα παρασκευάστηκαν τα πρώτα υδρολυόμενα προϊόντα πρωτεϊνών διατροφής ενώ μεταξύ 1950-1965 αρχίζει η βιομηχανική παρασκευή εξειδικευμένων διαλυμάτων διατροφής.

Στο ίδιο σχεδόν χρονικό διάστημα, το 1945, ο Dennis ανέφερε ότι σε πειράματα του οι ασθενείς του επιβίωναν για μεγάλο χρονικό διάστημα όταν δεν λάμβαναν τροφή από το στόμα αλλά τους χορηγούταν 20% δεξτρόζη με ινσουλίνη από περιφερική φλέβα και πλάσμα ως πρωτεϊνική πηγή. Μελέτησε επίσης τη χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων γλυκόζης και αμινοξέων συγκέντρωσης 20-70% μέσω υποκλείδιας παρακέντησης και σημείωσε ότι με τη σωστή τοποθέτηση του καθετήρα μπορεί να αποφευχθούν τα φαινόμενα θρόμβωσης και συγκόλλησης θρομβοκυττάρων. Η μέθοδος αυτή εφαρμόστηκε σε ενδονοσοκομειακούς ασθενείς με φίστουλες και νοσήματα του γαστρεντερικού σωλήνα, που δεν μπορούσαν να τραφούν ικανοποιητικά, με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα. [2]

Η διάδοση της παρεντερικής διατροφής σε όλο τον κόσμο ξεκίνησε με τις εργασίες του Dudrick πάνω στη χορήγηση μακροχρόνιας παρεντερικής διατροφής σε ένα βρέφος, στα τέλη της δεκαετίας του 1960. Συγκεκριμένα, χορηγήθηκαν στο νεογνό θρεπτικά συστατικά αποκλειστικά από τη φλέβα για διάστημα μεγαλύτερο των 6 εβδομάδων και το νεογνό επέζησε, αναπτύχθηκε και μεγάλωσε [3],[2].

Το 1970, οι Dudrick, Law, Abdou έστρεψαν την έρευνα τους στην επίδραση της κακής πρωτεϊνικής θρέψης στο μηχανισμό της κυτταρικής ανοσίας και απέδειξαν την αύξηση της τελευταίας μέσω της χορήγησης παρεντερικής διατροφής. Η εκτίμηση της κακής θρέψης, ο υπολογισμός βιταμινών, ιχνοστοιχείων και πρωτεϊνών ήταν το αντικείμενο πολλών μελετών που ακολούθησαν.

Τη δεκαετία του 1980 ο Dudrick και οι συνεργάτες του μελέτησαν την επίδραση της περιεκτικότητας των λιπαρών οξέων, των αμινοξέων και της δεξτρόζης στη χοληστερόλη και διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα μειώνονται όταν χορηγείται δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά οξέα.

Η ιστορία της παρεντερικής διατροφής στην Ελλάδα χρονολογείται από 1970 όπου πραγματοποιήθηκε η πρώτη της εφαρμογή από τον καθηγητή Τούντα, ενώ το 1985 γίνεται έναρξη λειτουργίας Μονάδας Ενδοφλέβιων διαλυμάτων στο Νοσοκομείο Παιδών " Η Αγία Σοφία" από την κλινική φαρμακοποιό Μαρία Σκουρολιάκου.[2]

Για να λάβει η ΠΔ την σημερινή της μορφή ήταν απαραίτητες σημαντικές αλλαγές και εξελίξεις τόσο στην ίδια την επιστημονική κοινότητα όσο και στην κουλτούρα αντιμετώπισης της ΠΔ από τους επιστήμονες υγείας.

Στις σημαντικές προκλήσεις για την ανάπτυξη της ΟΠΔ συμπεριλαμβάνονταν: (1) η δημιουργία πλήρων θρεπτικά παρεντερικών διαλυμάτων (δεν υπήρχαν), (2) η συμπύκνωση των στοιχείων του υποστρώματος 5-6 φορές με ισοτονικότητα (δεν ήταν εύκολο να γίνει), (3) να αποδείξουν τη χρησιμότητα και την ασφάλεια του μακροχρόνιου κεντρικού φλεβικού καθετηριασμού (δεν αντιμετωπίστηκε θετικά από την ιατρική ιεραρχία), (4) η απόδειξη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μακροχρόνιας έγχυσης υπέρτονων θρεπτικών διαλυμάτων (σε αντίθεση με της κλινικές πρακτικές εκείνης της εποχής), (5) η διατήρηση ασηψίας και αντισηψίας σε όλη την προετοιμασία του διαλύματος και την έγχυσή του (απαιτείται μια σημαντική αλλαγή κουλτούρας), και (6), για την πρόληψη, την αποφυγή, και την διόρθωση μεταβολικών διαταραχών (μια μνημειώδης πρόκληση και δέσμευση).[1]

Πρόωρη Γέννηση

Ορισμός και Ταξινόμηση

Πρόωρος τοκετός είναι η έναρξη του τοκετού με εξάλειψη και διαστολή του τραχήλου πριν από την 37η εβδομάδα της κύησης. [4]

Ορισμοί δοθέντες από την Αμερικανικό Κολλέγιο Παιδιατρικής:

Πρόωρο Νεογνό: Οποιαδήποτε νεογνό το οποίο γεννιέται ζωντανό μέχρι το τέλος της τελευταίας ημέρας της 37ης εβδομάδας (259η ημέρα) μετά την έναρξη της τελευταίας περιόδου.

Τελειόμηνο Νεογνό: Κάθε νεογνό του οποίου η γέννηση συμβαίνει από την αρχή της πρώτης ημέρας (260η) της 38ης εβδομάδας μέχρι το τέλος της τελευταίας ημέρας της 42ης εβδομάδας (294η ημέρα) μετά την έναρξη της τελευταίας περιόδου.

Όψιμο Νεογνό: Κάθε νεογνό του οποίου η γέννηση συμβαίνει από την αρχή της πρώτης ημέρας (295η) της 43ης εβδομάδας μετά την έναρξη της τελευταίας περιόδου.[5-7]

Ανάλογα με τις διάφορες παραμέτρους που εξετάζονται υπάρχουν υποκατηγορίες πρόωρου τοκετού.

Με Βάση το Βάρος Γέννησης:

- Χαμηλό βάρος γέννησης < 2.500γρ
- Πολύ χαμηλό βάρος γέννησης < 1.500γρ
- Εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης <1.000γρ

Με Βάση την Ηλικία Κύησης:

- Εξαιρετικά πρόωρα (<28 εβδομάδων)
- Πολύ πρόωρα (28 έως <32 εβδομάδες)
- Μέτρια έως "καθυστερημένα" πρόωρα (32 έως <37 εβδομάδων).
- Τελειόμηνα (38-42 εβδομάδες)
- Υπερώριμο ή Γεννηθέντα (> 42 εβδομάδες) [6-8]

Ο πρόωρος τοκετός είναι πιο συχνός στα αγόρια από τα κορίτσια, με περίπου το 55% του συνόλου των πρόωρων γεννήσεων να είναι αγόρια. Επίσης μελέτες επιβίωσης των πρόωρων νεογνών σε εξαιρετικά πρώιμες περιόδους της κύησης έχουν δείξει μια σημαντικά δυσμενέστερη έκβαση για τα αρσενικά σε σχέση με τα θηλυκά βρέφη, και της καυκάσιας φυλής, σε σύγκριση με τα Αφρο-Καραϊβικής καταγωγής βρέφη. [9, 10]

Πρόωρη Γέννηση Ανά Τον Κόσμο

Το 2010, εκτιμάται ότι περίπου 14,9 εκατομμύρια μωρά γεννήθηκαν πρόωρα, το 11,1% από όλες τις ζώντες γεννήσεις σε όλο τον κόσμο. Τα πρόωρα νεογνά κυμαίνονται από το 5% του συνόλου των γεννηθέντων ζώντων παιδιών σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες έως και το 18% σε ορισμένες αφρικανικές χώρες.

Περισσότερο από το 60% των πρόωρων μωρών γεννήθηκαν το 2010 στη Νότια Ασία και την υπο-σαχάρια Αφρική, όπου επιτελείται το 52% των παγκόσμιων γεννήσεων.

Πρόωροι τοκετοί παρατηρούνται και σε αναπτυγμένες χώρες με τα ποσοστά τους να έχουν αυξηθεί στις περισσότερες βιομηχανικές χώρες, όπως για παράδειγμα, στις ΗΠΑ που είναι μία από τις δέκα χώρες παγκοσμίως με τα υψηλότερα ποσοστά πρόωρων γεννήσεων. [9]

Συγκεκριμένα, το ποσοστό στις ΗΠΑ αυξήθηκε από 9,5% το 1981 σε 12,7% το 2005 παρά την προαγωγή της γνώσης των παραγόντων κινδύνου και των μηχανισμών που σχετίζονται με την προωρότητα.[11]

Αιτίες Πρόωρου Τοκετού

Ο πρόωρος τοκετός πλέον θεωρείται ως ένα σύνδρομο το οποίο υποκινείται μέσω πολλαπλών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένων της μόλυνσης ή της φλεγμονής, της μητροπλακουντιακής ισχαιμίας ή αιμορραγίας, της υπερδιάτασης της μήτρας, του άγχους, και άλλων ανοσο-διαμεσολάβουμένων διεργασιών.[11]

Ορισμένες από τις αιτίες αναφέρονται παρακάτω.

- Η ανάληψη πολύωρης ή σκληρής σωματικής εργασίας κάτω από στρεσογόνες συνθήκες είναι πιθανόν να συνδέονται με αύξηση της πιθανότητας πρόωρου τοκετού. Το επίπεδο της σωματικής δραστηριότητας δεν σχετίζεται με την συχνότητα του πρόωρου τοκετού. Επιπλέον ο κίνδυνος προωρότητας αυξάνεται σε διαδοχικές κυήσεις που απέχουν μεταξύ τους χρονικό διάστημα μικρότερο των 6 μηνών.
- Η διατροφική κατάσταση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης όπως μπορεί να εκτιμηθεί με τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), την διατροφική πρόσληψη, και με εκτιμήσεις

ορός σε διάφορες παραμέτρους του ορού Για παράδειγμα, ένας χαμηλός ΔΜΣ πριν από την κύηση έχει συνδεθεί με υψηλό κίνδυνο πρόωρου τοκετού, ενώ οι γυναίκες με χαμηλές συγκεντρώσεις σιδήρου, φυλλικού οξέος, ή ψευδάργυρο έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο πρόωρων γεννήσεων από εκείνες με μετρήσεις εντός του φυσιολογικού εύρους.

- Το ιατρικό ιστορικό της μητέρας αποτελεί σημαντική παράμετρο καθώς η αρτηριακή υπέρταση και ο διαβήτης συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαψίας και πρόωρου τοκετού.
- Ακόμα παράγοντες κινδύνου αποτελούν το κάπνισμα, το ψυχολογικό και κοινωνικό στρες, η αυξημένη ηλικία της μητέρας, η κλινική κατάθλιψη, οι διάφορες μικροβιακές λοιμώξεις, όπως βακτηριακές βαγινώσεις, και οι πολλαπλές κυήσεις, με τις τελευταίες να έχουν κίνδυνο να καταλήξουν σε πρόωρο τοκετό 15-20% και με το 60% των διδύμων να γεννιούνται πρόωρα.[11, 12]
- Η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) αυξάνει επίσης τον κίνδυνο για πρόωρη τοκετό, μεταξύ άλλων εξαιτίας της αυξημένης πιθανότητας πολλαπλών κυήσεων και της χρήσης προγεννητικά στεροειδών φαρμάκων. Σύμφωνα με έρευνες τα επιζώντα βρέφη που γονιμοποιήθηκαν τεχνητά είχαν χαμηλότερη μέση τιμή βάρους γέννησης, συχνότερη εμφάνιση χαμηλού βάρους γέννησης (42%), και συντομότερες κυήσεις. Τα βρέφη IVF υποβλήθηκαν σε περισσότερες ημέρες θεραπείας οξυγόνου, και παρουσίασαν αυξημένο επιπολασμό του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας, και σήψη.[13, 14]
- Σημαντικοί είναι επίσης και οι γενετικοί παράγοντες με γυναίκες με αδελφές που έδωσαν πρόωρο τοκετό να έχουν 80% υψηλότερο κίνδυνο για προωρότητα.
- Τέλος σε διάφορες μελέτες παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση του περιβάλλοντος με αλληλόμορφα γονίδια του TNF-Aa και της IL6 καθώς μητέρες με ένα από τα δύο αλληλόμορφα γονίδια και βακτηριακή βαγίνωση είχαν αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό.[11]

Παράγοντες Κινδύνου για τα Πρόωρα Νεογνά

Η διάρκεια της ανθρώπινης κύησης είναι περίπου 40 εβδομάδες, κατά τη διάρκεια των οποίων το έμβρυο μεγαλώνει, τα όργανα του ωριμάζουν και τα θρεπτικά συστατικά αποθηκεύονται προετοιμάζοντας το έμβρυο για την μετάβασή του στην εξωμήτρια ζωή. Όταν ένα βρέφος γεννιέται πρόωρα, πραγματοποιείται απότομη διακοπή της παροχής θρεπτικών συστατικών από τη μητέρα στο έμβρυο διακόπτοντας παράλληλα τον μέχρι εκείνη τη στιγμή ρυθμό ανάπτυξης και αύξησης, όπως επίσης και τη συσσώρευση θρεπτικών συστατικών. Οι αυξημένες διατροφικές ανάγκες και οι φτωχές αποθήκες θρεπτικών συστατικών, σε συνδυασμό με τους πολλούς πιθανούς κινδύνους για την υγεία που αντιμετωπίζει το πρόωρο βρέφος καθιστούν την παροχή επαρκούς διατροφής εξαιρετικής σημασίας για την περαιτέρω αύξηση και ανάπτυξη του βρέφους.[8]

Οι κίνδυνοι που διατρέχει το πρόωρο νεογνό μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε διατροφικούς και σε ιατρικούς.

Παράγοντες Διατροφικού Κινδύνου

1. Αυξημένες Διατροφικές Ανάγκες λόγω της φάσης γρήγορης ανάπτυξης, της ανάπτυξης των ιστών, του στρες λόγω της ιατρικής/ χειρουργικής αγωγής, αυξημένων μεταβολικών αναγκών.
2. Ανώριμη λειτουργία των οργάνων λόγω ανωριμότητας των νεφρών και του γαστρεντερικού συστήματος που προκαλούν ελαττωμένης χρήσης θρεπτικών συστατικών και αστάθεια γλυκόζης.
3. Χαμηλές αποθήκες θρεπτικών συστατικών λόγω της πρώιμης διακοπής της σίτισης μέσω του πλακούντα που διακόπτει τη φυσική εμβρυϊκή αύξηση.
4. Τροποποίηση του τρόπου σίτισης. Ο συγχρονισμός κατάποσης, πιπίλισματος, αναπνοής αναπτύσσεται την 32η-34η εβδομάδα κύησης. Τα βρέφη με χρόνιες πνευμονικές παθήσεις, γενετική καρδιοπάθεια και νεκρωτική εντεροκολίτιδα πιθανόν να απαιτούν παρατεταμένη κατάσταση NPO και η εργοθεραπεία μπορεί να βοηθήσει τη μετάβαση στα γεύματα PO.[8]

Ιατρικοί Παράγοντες Κινδύνου

1. Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα
2. Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία
3. Οστεοπενία της πρόωρης κύησης
4. Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (RDS)
5. Παροδική ταχύπνοια
6. Πνευμονία
7. Άπνοια
8. Βραδυκαρδία
9. Λοιμώξεις
10. Ίκτερος και Υπερχολερυθριναιμία
11. Ενδοκοιλιακή αιμορραγία (IVH)
12. Αδυναμία διατήρησης της θερμοκρασίας του σώματος
13. Ανώριμο γαστρεντερικό και πεπτικό σύστημα
14. Αναιμία
15. Ανοιχτός Βοτάλιος Πόρος (PDA)
16. Δυσλειτουργία των νεφρών (Υπερκαλιαιμία, γλυκοζουρία, οίδημα)
17. Υπογλυκαιμία και Υπεργλυκαιμία
18. Αμφιβληστροειδοπάθεια λόγω προωρότητας
19. Σήψη
20. Νευροαναπτυξιακές αναπηρίες και υστερήσεις [4, 8, 10, 15]

Εκτός από τους παράγοντες κινδύνου που αφορούν τα νεογνά δεν θα πρέπει να παραλείπονται και οι μητρικές επιπλοκές που σχετίζονται με τη διαχείριση επικείμενου πρόωρου τοκετού μεταξύ 23 και 26 εβδομάδων κύησης. Παρόλο που δεν συμβάλλουν άμεσα στα στοιχεία μητρικής θνησιμότητας στις ανεπτυγμένες χώρες, πρέπει να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι τα μέτρα που αποσκοπούν στη βελτίωση της έκβασης για το έμβρυο, είτε παρατείνοντας την εγκυμοσύνη (π.χ. χρήση ριτροδίνης για την αναστολή του πρόωρου τοκετού) είτε αφορούν την παράδοση του βρέφους (π.χ. αναισθησία και καισαρική τομή με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, αιμορραγίας και σήψης), σχετίζονται άμεσα με τη μητρική θνησιμότητα στο Ηνωμένο Βασίλειο.[10]

Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία

" Χρόνια πνευμονική νόσος των βρεφών που έχουν θεραπευτεί για αναπνευστική δυσχέρεια με διακεκομμένο υποχρεωτικό αερισμό. Στην ηλικία των 28 ημερών, θα έχουν αναπνευστική δυσχέρεια, χαρακτηριστικές ακτινογραφικές μεταβολές και τρέχουσα ανάγκη για οξυγόνο." [4]

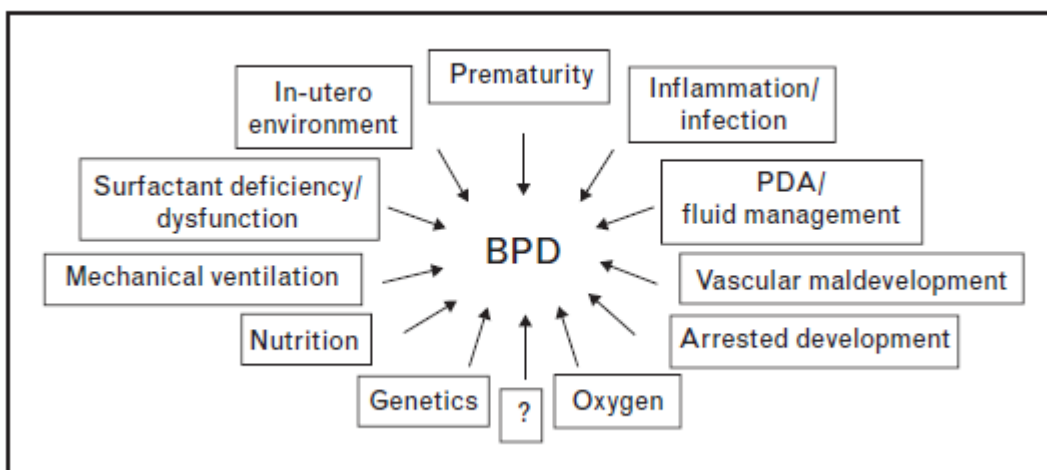
Ως ΒΠΔ ορίζεται ως η ανάγκη για οξυγόνο συμπληρωματικό την 28 ημέρα της ζωής και ταξινομείται ως ήπια, μέτρια και σοβαρή ανάλογα με τις ανάγκες για το οξυγόνο στις 36 εβδομάδες ηλικίας για βρέφη με ΗΚ<32 εβδομάδες ή στις 56 ημέρες μετά τον τοκετό για την βρέφη με ΗΚ≥ 32 εβδομάδων.[16]

Επηρεάζει μέχρι και το 43% των βρεφών που γεννήθηκαν με βάρος <1500 g.[17]

Παθογένεση

Είναι επακόλουθο της παρατεταμένης μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης ή/και της υποστήριξης με οξυγόνο καθώς η πνευμονική βλάβη μπορεί να οφείλεται σε βαροτραύμα από τον αερισμό θετικής πίεσης και τις υψηλές εισπνεόμενες συγκεντρώσεις οξυγόνου. Συχνά αποτελεί κατάλοιπο της RDS και της θεραπείας της. Τα πρόωρα που βρίσκονται σε αναπνευστήρα για περισσότερα από είκοσι οκτώ ημέρες έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΒΠΔ, για αυτό είναι σημαντικό να αποκόπτονται τα βρέφη από την υποστήριξη με τον αναπνευστήρα το συντομότερο δυνατόν.[4, 15]

Ενώ η ισχυρότερη συσχέτιση της ΒΠΔ εμφανίζεται με τον πρόωρο τοκετό, άλλοι παράγοντες κινδύνου όπως η προγεννητική μόλυνση και φλεγμονή, η τοξικότητα του οξυγόνου σε συνδυασμό με τη μειωμένη αντιοξειδωτική άμυνα του ασθενούς, ο ανοιχτός βοτάλιος πόρος και μεταγεννητική λοίμωξη συμβάλλουν στην παθογένεση της ΒΠΔ. Πρόσφατα προεκλαμψία ορίστηκε ως ένας επιπλέον παράγοντας κινδύνου για τη μετέπειτα εξέλιξη της ΒΠΔ.[18]



Εικόνα 1η

Τα αιτία της ΒΠΔ είναι πολυπαραγοντικά, με προ και μεταγεννητικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην παθογένεση της. (Gien & Kinsella 2011)

Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία (ΒΠΔ) και Φλεγμονή

Η χοριοαμνιονίτιδα και η προγεννητική φλεγμονή είναι καλά γνωστές παράμετροι συνεισφέρουσες στην ανάπτυξη της ΒΠΔ. Αλλαγές στις δύο προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως ο παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα (TNF-A-α), η ιντερλευκίνη-1 βήτα (IL-1β), η IL-6, η IL-8, οι τροποποιητές κυτοκίνης [p55, p75, και ο IL-1 ανταγωνιστής υποδοχέα (IL-1 ra)], και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) έχουν βρεθεί στο αίμα βρεφών που γεννήθηκαν από μητέρες με σοβαρή χοριοαμνιονίτιδα. Τα αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών στον καθορισμό των χοριοαμνιονίτιδα συσχετίζονται με την επακόλουθη ανάπτυξη της ΒΠΔ.

Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν επεκταθεί στα ευρήματα αυτά, αποδεικνύοντας ότι αυτό το φλεγμονώδες περιβάλλον μπορεί να αλλάξει τα μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης που είναι σημαντικά στη μορφογένεση των πνευμονικών διακλαδώσεων.

Ακόμη και σε απουσία χοριοαμνιονίτιδος, οι κυτοκίνες μεσολαβούν στην οξεία πνευμονική βλάβη, επιδεινώνοντας την πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα και διαμορφώνει τις άμυνες του ξενιστή. Πιο συγκεκριμένα, οι αυξημένες συγκεντρώσεις της IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 και ιντερφερόνης-γ και χαμηλότερες συγκεντρώσεις της IL-17 είναι προγνωστικοί δείκτες της ΒΠΔ. [18]

Συγκεκριμένα σε έρευνα του Ambalavanan et al. από τα 1062 νήπια με διαθέσιμα στοιχεία, τα 606 νεογνά εμφάνισαν βρογχοπνευμονική δυσπλασία ή πέθαναν. Με βάση τα αποτελέσματα

από το συνδυασμό όλων των μοντέλων, η βρογχοπνευμονική δυσπλασία /θάνατος συνδέθηκαν με υψηλότερες συγκεντρώσεις της ιντερλευκίνης IL-1, 6, 8, και 10 και ιντερφερόνης-γ και με χαμηλότερες συγκεντρώσεις της ιντερλευκίνης 17.[19]

Η αύξηση ήδη σε αρχικό επίπεδο (σε <3 μέρες ζωής) των επιπέδων στον ορό της ιντερλευκίνης 8 (IL-8) και IL-10 και η αύξηση των επιπέδων της IL-6 αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την ανάπτυξη ΒΠΔ.[17]

Η μεταγεννητική έκθεση των νεογνών σε αυξημένες συγκεντρώσεις οξυγόνου (υπεροξία) αυξάνει την παραγωγή των κυτταροτοξικών ελεύθερων ριζών οξυγόνου, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στους πνεύμονες. Τα πρόωρα βρέφη έχουν ελλείψεις σε αντιοξειδωτικά ενζυμικά συστήματα κατά τη γέννηση, και έχουν χαμηλά επίπεδα αντιοξειδωτικών, όπως οι βιταμίνες C και E, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η ευπάθεια στη τοξικότητα του οξυγόνου. Η υπεροξία και ο μηχανικός εξαερισμός αυξάνει την παραγωγή του TNF-A-α, IL-1β, IL-6, IL-8 και IL-1 ra.[18]

Όσον αφορά την παθολογοανατομία της νόσου στα αρχικά στάδια της ΒΠΔ υπάρχει φλεγμονή και εξίδρωμα. Αργότερα, με τη δράση των μακροφάγων λαμβάνει χώρα ουλοποίηση και κατακερματισμός των κυψελιδικών τοιχωμάτων. Παθολογοανατομικά, υπάρχει επίσης μυϊκή υπερτροφία των λείων ινών των βρόγχων και των αρτηριδίων και πλακώδης μεταπλασία του βρογχικού επιθηλίου.

Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία (ΒΠΔ) και Διατροφή Νεογνού

Η καλή διατροφή είναι απαραίτητη στα βρέφη αυτά με τη χρόνια νόσο, τα οποία συχνά έχουν αυξημένες θερμιδικές ανάγκες λόγω του αυξημένου αναπνευστικού έργου ή/και χαμηλή επάρκεια πιπιλίσματος/ κατάποσης/ αναπνοής. Τα βρέφη με ΒΠΔ μπορεί να είναι πολύ επιρρεπή στην ανάπτυξη πνευμονικής συμφόρησης ή οιδήματος εάν τους χορηγηθούν πολλά υγρά. Συχνά υπάρχει η ανάγκη περιορισμού της ημερήσιας πρόσληψης υγρών στα 100-120mL/kg/ ημέρα και αυτό μπορεί να δημιουργήσει πρόβλημα στην παροχή των απαιτούμενων θερμίδων (π.χ. προσθέτοντας πολυμερή γλυκόζης ή έλαιο με τριγλυκερίδια μεσαίων αλύσεων ως συμπλήρωμα της εντερικής διατροφής).[4, 8]

Η ΒΠΔ αποτελεί πιθανό παράγοντα για ελλιπή ανάπτυξη καθώς οι μεταβολικές απαιτήσεις των νεογνών αυξάνονται. Για αυτό το λόγο ίσως να απαιτείται αύξηση της θερμιδικής πρόσληψης (130-160 Kcal/kg/ ημέρα). Τα στεροειδή που χορηγούνται κατά τη θεραπεία μπορεί να παρεμποδίσουν την ανάπτυξη.

Τα νεογνά αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο οστεοπενίας λόγω των διουρητικών και των στεροειδών φαρμάκων που αυξάνουν τις απώλειες ασβεστίου και φωσφόρου.[4, 8]

Άλλες μελέτες αναφέρουν ότι άρρωστα πρόωρα νεογνά που λαμβάνουν παρεντερικά γαλακτώματα λιπιδίων είχαν αυξημένο κίνδυνο βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (ΒΠΔ), η οποία αποδόθηκε σε πνευμονική συσσώρευση λίπους με αποτέλεσμα την απόφραξη των πνευμονικών τριχοειδών.[16]

Η χορήγηση ψευδαργύρου για την πρόληψη της ΒΠΔ σε βρέφη που ζύγιζαν <1200gr δεν μετέβαλε τη συχνότητα εμφάνισης της ΒΠΔ, αλλά τα συγκεκριμένα βρέφη είχαν σημαντικά καλύτερη πνευμονική λειτουργία στην ηλικία του 1 έτους. [17]

Η ΒΠΔ μπορεί να χρειαστεί επιπρόσθετη αναπνευστική υποστήριξη ή και συμπληρωματικό οξυγόνο επί εβδομάδες ή μήνες.

Παρεντερική Σίτιση Νεογνών

Η παρεντερική διατροφή (ΠΔ) είναι μια από τις πιο σημαντικές θεραπευτικές μεθόδους που εφευρέθηκε τις τελευταίες δεκαετίες. Η πρώτη απόπειρα χορήγησης μακροχρόνιας παρεντερικής διατροφής σε ένα βρέφος, πραγματοποιήθηκε με επιτυχία στα τέλη της δεκαετίας του 1960.[1]

Το 2009, το Εθνικό Κέντρο Στατιστικών Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής ανέφερε ότι όλοι οι ασθενείς συνολικά, που έλαβαν παρεντερική διατροφή για το συγκεκριμένο έτος, συμπλήρωσαν 360 000 ημέρες παραμονής στο νοσοκομείο, το 33% εκ των οποίων αφορούσαν παιδιά.[20]

Σύμφωνα με μελέτες η παρεντερικά χορηγούμενη διατροφή από κεντρικό φλεβικό καθετήρα σε πρόωρα νεογνά είναι πολύ χρήσιμη για τη διατήρηση της ανάπτυξης κατά τις περιόδους που οι συμβατικές μέθοδοι διατροφής ήταν αδύνατες. Ο υποσιτισμός κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής και τους πρώτους μήνες της μεταγεννητικής ζωής μπορεί να βλάψει μόνιμα τη κυτταρική διαίρεση και τη μυελοποίηση στον αναπτυσσόμενο νεογνικό εγκέφαλο.[21]

Ενδείξεις

Στο νεογνικό πληθυσμό, η παρεντερική διατροφή ενδείκνυται σε πρόωρους ασθενείς και σε ασθενείς με είτε πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (VLBW) (< 1500 g) είτε με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης ($< 1,000$ g). Η πλήρης εντερική σίτιση δεν αναμένεται να γίνει ανεκτή για κάποιο χρονικό διάστημα σε αυτούς τους πληθυσμούς, ως αποτέλεσμα της ανωριμότητας του εντέρου, ενώ η καθυστέρηση της διατροφικής υποστήριξης έστω και για μια μέρα μπορεί να οδηγήσει σε δυσμενή αποτελέσματα καθώς στα μικρά πρόωρα βρέφη η πείνα μία και μόνο ημέρα μπορεί να είναι επιβλαβής και, όπου είναι σαφές ότι οι εντερικές τροφές δεν αναμένονται να είναι ανεκτές σύντομα η παρεντερική διατροφή πρέπει να συσταθεί αμέσως μετά τη γέννηση.[20, 22]

Συνοπτικά οι ενδείξεις είναι:

1. Κύηση διάρκειας <30 εβδομάδες και / ή βάρος γέννησης νεογνού <1000 g
2. Κύηση διάρκειας >30 εβδομάδες, αλλά να είναι απίθανο να επιτευχθεί η πλήρης κάλυψη των διατροφικών αναγκών, λόγω του συνδρόμου της αναπνευστικής δυσχέρειας ή/και βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας.
3. Μεγαλύτερα πρόωρα και άρρωστα νεογνά στα οποία αναμένεται ότι η πλήρης εντερική σίτιση θα καθυστερήσει περισσότερο από 3-5 ημέρες.
4. Σοβαρή καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης.
5. Νεκρωτική εντεροκολίτιδα.
6. Εκ γενετής ή επίκτητες νεογνολογικές παθήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα όπως το σύνδρομο βραχέος εντέρου, μη αντιρροπούμενη διάρροια, η ομφαλοκήλη, νόσος Hirschsprung, σύνδρομο χρόνιας ψευδοαπόφραξης του εντέρου.
7. Οξεία νεφρική ασθένεια-νεφρική ανεπάρκεια
8. Ογκολογικές παθήσεις
9. Μεταβολικές ασθένειες
10. Μετά από χειρουργικές επεμβάσεις για διόρθωση δυσπλασιών του γαστρεντερικού, όπως τραχειοβρογχικό συρίγγιο, εντερική απόφραξη, γαστρόσχιση και άλλες υπερκαταβολικές καταστάσεις. [2, 23]

Επιπλοκές Παρεντερικής Σίτισης

Η παρεντερική διατροφή (ΠΔ) είναι σημαντική για την επιβίωση των πρόωρων και άρρωστων νεογνών. Ωστόσο, η μακροπρόθεσμη ΠΔ συνδέεται με σοβαρές επιπλοκές, κυρίως με μεταβολικές διαταραχές και με λοιμώξεις που σχετίζονται με τον καθετήρα. [16]

Οι σημαντικότερες επιπλοκές αναφέρονται παρακάτω.

Μολύνσεις:

- Τοπικές δερματικές μολύνσεις
- Σήψη λόγω καθετήρα
- Επιπλοκές σήψης καθετήρα: ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα

Ανεπάρκειες:

- Ανεπάρκεια λιπαρών οξέων
- Ανεπάρκεια καρνιτίνης
- Ανεπάρκεια ιχνοστοιχείων: Fe, Zn, Cu, Se, Mo κ.α.
- Ανεπάρκεια βιταμινών: A, E, B, B₁₂

Μεταβολικές Επιπλοκές:

- Υπερφόρτιση νερού-νατρίου
- Υπερωσμωτικό κώμα
- Υπερβολικές απώλειες ούρων
- Υπεργλυκαιμία με γλυκοζουρία
- Υπογλυκαιμία
- Μεταβολική οξέωση
- Υπεραζωθαιμία
- Υπεραμμωναιμία
- Υποκαλιαιμία
- Υποφωσφαταιμία
- Υπερασβεστιαίμια
- Υπερασβεστουρία
- Υπερχοληστερολαιμία/ Υπερτριγλυκεριδαιμία

Μακροπρόθεσμες Επιπλοκές

- Ηπατική νόσος εξαιτίας ΠΔ-χολόσταση
- Νόσος των οστών εξαιτίας ΠΔ
- Αιματολογικές ή διαταραχές πήξης αίματος[2]

Σύνδρομο Υπερσίτισης των νεογνών:

Τα βρέφη και παιδιά σε κρίσιμη κατάσταση που λαμβάνουν σημαντικά περισσότερες θερμίδες από ό, τι δαπανούν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου και νοσηρότητας που αποδίδεται σε πρόσθετες πιέσεις στα οργανικά συστήματα.

Η περίσσεια υδατανθράκων και η περίσσεια λιπιδίων συνδέονται και οι δύο με την ηπατική στεάτωση και τη μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Τα λιπίδια επίσης μπορεί να αποτίθενται στον πνεύμονα και να εμποδίζουν τη διάχυση των αερίων, και προκαλούν υπερλιπιδαιμία λόγω έγχυσης.[24]

Η υπερβολική πρόσληψη υδατανθράκων μειώνει την οξείδωση των λιπιδίων, προωθεί την υπεργλυκαιμία, και παρατείνει τη διάρκεια της μηχανική υποστήριξης της αναπνοής και την παραμονή στο νοσοκομείο. Όταν η θερμιδική πρόσληψη υπερβαίνει την ενεργειακή δαπάνη σε χειρουργημένα βρέφη κατά > 50%, προκαλείται αύξηση της παραγωγής διοξειδίου του άνθρακα και λιπογένεση, που προκαλεί σε ορισμένες περιπτώσεις εναπόθεση λιπιδίων στο ήπαρ των νεογνών.[25]

Ηπατική νόσος συνδεδεμένη με τη ΠΔ-Χολόσταση

"Κλινικό και βιοχημικό σύνδρομο που προκαλείται όταν ελαττώνεται η εκροή της χολής. Ο όρος χολόσταση προτιμάται από τον αποφρακτικό ίκτερο επειδή δεν διαπιστώνεται πάντοτε η ύπαρξη μηχανικής απόφραξης."[4]

Ως νεογνική χολόσταση ορίζεται η παρατεταμένη αύξηση (2 επαναλαμβανόμενες μετρήσεις) της συνδεδεμένης (άμεσης) χολερυθρίνης (direct bilirubin ,bil A) μετά την 14^η μέρα ζωής. Η αύξηση αυτή πρέπει να είναι μεγαλύτερη του 20% της ολικής χολερυθρίνης (total bilirubin, bil) και η ολική χολερυθρίνη σε απόλυτη τιμή >2 mg/dl σε κάθε περίπτωση.

Ως υπερχολερυθριναιμία σε πρόωρα ή ΤΛΜ νεογνά καθορίζεται τιμή ολικής πάνω από 2 mg/dl μετά την 14^η μέρα ζωής. [16]

Η χολόσταση έχει αναφερθεί ως επιπλοκή της ολικής παρεντερικής διατροφής στο 30% -42% των περιπτώσεων. Είναι συνήθως καλοήθης και παροδικής φύσης. Έχει παρατηρηθεί η εμφάνισή της ακόμα και σε σύντομες περιόδους (λιγότερο από 14 ημέρες) είτε ολικής

παρεντερικής διατροφής ή μερικής παρεντερικής διατροφής. Στα νεογνά που λαμβάνουν παρεντερική διατροφική υποστήριξη για περισσότερο από 14 ημέρες, έχει επίσης περιγραφεί σοβαρή χημική ηπατική δυσλειτουργία συσχετιζόμενη με ιστολογικές μεταβολές στο ήπαρ.[26]

Η νεογνική χολόσταση παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα καθώς υπάρχει έλλειψη αποτελεσματικής θεραπείας και αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα που σχετίζεται με αυτή τη πάθηση. Πρόσφατα, η συχνότητα εμφάνισης της νεογνικής χολόστασης έχει αναφερθεί στο 25% και η σχετική θνησιμότητα μπορεί να κυμαίνεται από 20% έως 31%.

Παθοφυσιολογία

Οι λόγοι για τη σύνδεση μεταξύ της ΠΔ, της χολόστασης και της προωρότητας παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Ανωριμότητα της ηπατικής λειτουργίας, η οποία μπορεί να σχετίζεται με χολόσταση συναφή της ΠΔ, είναι εμφανής σε πρόωρα νεογνά. Υπάρχει μια φυσιολογική αναπτυξιακή καθυστέρηση στο μεταβολισμό των χολικών αλάτων, ενώ παρατηρούνται εκθετικά αυξανόμενες συγκεντρώσεις χολικών αλάτων στον ορό κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της ζωής.

Η χοληδόχος κύστη και τα ποσοστά σύνθεσης είναι μικρά, ειδικά σε πρόωρα νεογνά, και η επαναπρόσληψη από τον ειλεό είναι ανεπαρκής. Έτσι, φαίνεται να είναι επισφαλής η διατήρηση της ισορροπίας υπάρχει για το σχηματισμό της χολής. Η ικανότητα να αποτοξίνωσης του λιθοχολικού οξέος μέσω σουλφορυλίωσης, επίσης μειώνεται. Το πρόωρο νεογνό πιστεύεται ότι είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στις χολοστατικές επιπτώσεις των διαφόρων τοξινών καθώς τα βρέφη εμφανίζουν συχνά κατά τη διάρκεια Gram-αρνητικών λοιμώξεων χολόσταση, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι έχουν μια εγγενή ευαισθησία σε τοξίνες.

Η ΠΔ δημιουργεί χολόσταση, διότι το ανώριμο ήπαρ είναι πιο ευαίσθητο και πιθανόν είναι ανεπαρκές στο να μεταβολίζουν και να αποβάλλει την πιθανή τοξίνη.[27]

Αν και η πρόληψη της μοιάζει με άπιαστο όνειρο, ειδικά για το νεογνό τα προτεινόμενα μέτρα αφορούν την κυκλική ΠΔ, την πρόληψη της σήψης και τη χορήγηση χολικών αλάτων, χολοκυστοκινίνης ή μετρονιδαζόλης.[28]

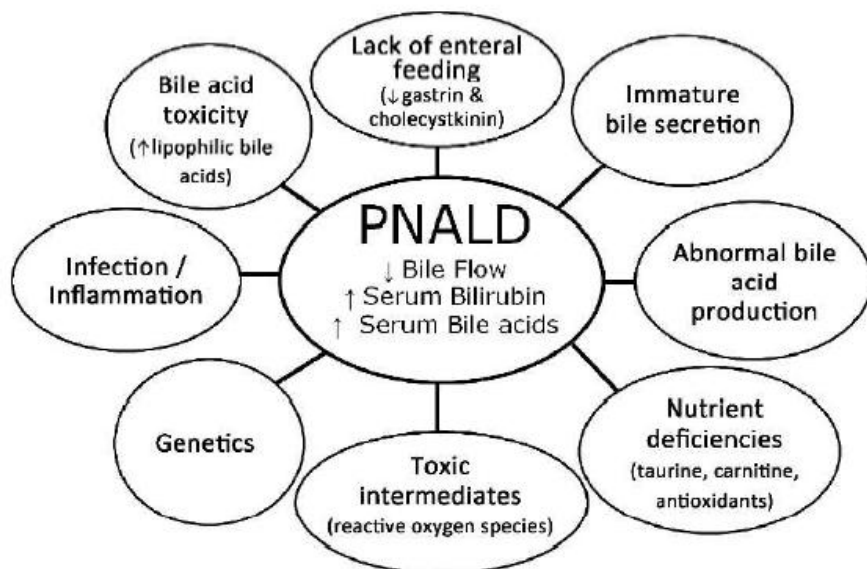
Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η σήψη και η προωρότητα και έχει συσχετιστεί με την νεκρωτική εντεροκολίτιδα, την καρδιακή ανεπάρκεια, την αφυδάτωση, την γαστρεντερική

απόφραξη, την τοξικότητα των φαρμάκων, την παρατεταμένη νηστεία και την εμβρυϊκή ερυθροβλάσωση.[26-28].

Επιπλέον παράγοντες κινδύνου που έχουν συσχετιστεί με την αύξηση της συζευγμένης χολερυθρίνης (που δηλώνει χολόσταση και προκύπτει από τη παρεμπόδιση της ροής της χολής) συσχετιζόμενη με τη ΠΔ είναι ο τύπος των αμινοξέων που χορηγούνται και η υψηλότερη αθροιστική δόση, το βάρος γέννησης (νεογνά με χαμηλότερο βάρος ή μικρά για την ηλικία κύησης), η βρογχοπνευμονική δυσπλασία, η έκθεση σε δι-(2-αιθυλεξυλ) φθαλικό πλαστικοποιητή που περιέχεται στη σωλήνωση, η γαστροσχισή, η ηλικία κύησης, η νηστιδική ατρησία, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, η έλλειψη εντερικής διατροφής και οι γενετικοί παράγοντες.[29, 30]

Εικόνα 2

Παθοφυσιολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση ηπατικής νόσου σχετιζόμενη με την ΠΔ (Tilman 2011)



Χολόσταση και Διατροφή Νεογνών

Η παρεντερική διατροφή έχει συσχετιστεί ισχυρά με την εμφάνιση χολόστασης σε πρόωρα νεογνά και για αυτό έχουν μελετηθεί όλα τα συστατικά της ξεχωριστά για τη διερεύνηση του φαινομένου αυτού.

Σε πολλές μελέτες οι απόλυτες και οι σχετικές συγκεντρώσεις της γλυκόζης και των λιπών έχουν ενοχοποιηθεί καθώς περιστασιακά προκαλεί ηπατομεγαλία σε αρχικό στάδιο της θεραπείας.[27]

Η ενεργειακή πρόσληψη θα πρέπει να προσαρμοστεί για να βελτιστοποιήσει την υγιή ανάπτυξη και ταυτόχρονα να στοχεύσει στη πρόληψη της υπερσίτισης.

Σύμφωνα με την κοινή πρακτική για τα πρόωρα βρέφη συστήνεται η παροχή 110 έως 120 kcal/kg παρεχόμενα από δεξτρόζη 11 με 12 mg/ kg/λεπτό, πρωτεΐνη 3,5 έως 4,0 g / kg / ημέρα και λιπίδια 2 έως 3 g / kg / ημέρα.[29]

Όσον αφορά τα παρεντερικά χορηγούμενα διαλύματα λίπους και τα μικτά (π.χ., τα γαλακτώματα περιέχοντα σογιέλαιο) αλλά και η χωρίς λιπαρά ΠΔ συνδέονται με αυξημένα επίπεδα ολική χολερυθρίνης σε ελεγχόμενα πειράματα, και το αποτέλεσμα είναι εντείνεται από την υπερσίτιση.[29] Έχει επίσης αναφερθεί ότι μπορούν να προκαλέσουν τη συσσώρευση λίπους στα Kurpfer ηπατικά κύτταρα.[27]

Τα αμινοξέα συχνότερα εμπλέκονται στη δημιουργία χολόστασης, κυρίως όταν βρίσκονται σε ανισορροπία και χορηγούνται για παρατεταμένη χρονική διάρκεια. Μελέτες παρέμβασης σε νεογνά συμπεράναν ότι τα αμινοξέα μπορεί να είναι τοξικά όταν χορηγούνται σε συνήθεις τιμές καθώς τα διαλύματα αμινοξέων μπορεί να έχουν άμεση επίδραση στην απεκκριτική λειτουργία των ηπατοκυττάρων. Πειράματα σε ζώα και in vivo οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι τα διαλύματα αμινοξέων μπορεί να αναστέλλουν το σχηματισμό της χολής αλλά δεν συστήνεται η απομάκρυνση τους από τα διαλύματα ΠΔ εκτός και αν μπορεί να υπάρξει υποστήριξη με εντερική διατροφή .[27, 29, 31, 32]

Επίσης μελέτες ενοχοποίησαν τις φυτοστερόλες που περιέχονται σε εμπορικά λιπιδιακά διαλύματα ΠΔ με βάση το σογιέλαιο για τη δημιουργία χολόστασης σε νεογνά.[33] Μελέτες in vitro έδειξαν ανασταλτική επίδραση των φυτοστερολών σε πυρηνικούς υποδοχείς του χολικού οξέος.[29]

Η έλλειψη ενός απαραίτητου αμινοξέος έχει επίσης μελετηθεί ως εκλυτικός παράγοντας για τη χολόσταση. Οι μελέτες καταλήγουν στο ότι η ταυρίνη άσκει σημαντική προστατευτική επίδραση ενάντια χολόσταση που συνδέεται με τη ΠΔ σε πρόωρα νεογνά.

Η ταυρίνη συντίθεται μέσω της οδού της τρανσουλφορυλίωσης, στην οποία η μεθειονίνη μετατρέπεται σε ομοκυστεΐνη και η τελευταία με τη σειρά της σε κυσταθειονίνη. Η κυσταθειονίνη μέσω του ενζύμου κυσταθειονάσης μετατρέπεται σε κυστεΐνη, η οποία μπορεί να μετασχηματιστεί περαιτέρω σε ταυρίνη. Ωστόσο, στα νεογνά είναι συνήθης η ανεπάρκεια της κυσταθειονάσης και έτσι είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα σε απώλεια των εξωγενών πηγών ταυρίνης.[28]

Αξίζει να σημειωθεί, το μητρικό γάλα είναι πλούσιο σε ταυρίνη.

Οι κυτταρικοί μηχανισμοί με τους οποίους η ταυρίνη επιτυγχάνει κλινικά αποτελέσματα περιλαμβάνουν αύξηση έκκριση της χολής και της βελτιωμένης σύζευξης χολικών οξέων.

Πιο πρόσφατες εργασίες έχει βρεθεί ότι η ταυρίνη μπορεί να ενισχύσει τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα των ουδετερόφιλων, ενισχύοντας το ανοσοποιητικό σύστημα.[28]

Όσον αφορά τα ιχνοστοιχεία, ο χαλκός και το μαγγάνιο απομακρύνονται από τη ΠΔ σε διάφορους βαθμούς σε βρέφη με χολόσταση. Αν απομακρυνθούν, οι συγκεντρώσεις τους στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται για να αποφευχθεί η ανεπάρκεια.

Κλινικές δοκιμές συμπέραναν ότι τα διαλύματα ΠΔ που περιέχουν περισσότερο μαγγάνιο, σίδηρο και ιώδιο, αλλά λιγότερο ψευδάργυρο και σελήνιο, συνδέονται με μεγαλύτερης σοβαρότητας χολόσταση, ένα εύρημα που αξίζει περισσότερα μελέτη, ιδίως επειδή η απέκκριση του μαγγάνιο εμποδίζεται όταν η ροή της χολής μειώνεται και η συσσώρευση του μαγγανίου στους ιστούς είναι τοξική.[29, 34]

Ο ρόλος των προβιοτικών και της βιταμίνης E στη πρόληψη της δημιουργίας χολόστασης αν και ενθαρρυντικός χρειάζεται επιπλέον διερεύνηση.[29, 35, 36]

Χολόσταση και φλεγμονή

Έκτος από τους παράγοντες κινδύνου που προαναφέρθηκαν το οξειδωτικό στρες, και η λοίμωξη αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση χολόστασης. Πιο πρόσφατα, οι αιτίες της παθογένειας της χολόστασης έχουν χωριστεί σε λοιμώδεις και μη λοιμώδεις αιτίες. Η σήψη συχνά οδηγεί σε φλεγμονή και οξειδωτικό στρες, αλλά και οι δύο αυτές οι διαδικασίες μπορεί επίσης να προκύψουν χωρίς υποκείμενη λοιμώδη αιτιολογία και πιστεύεται ότι έχουν ρόλο στην ανάπτυξη ηπατικής νόσου συνδεδεμένης με την παρεντερική διατροφή. Με την παρουσία φλεγμονής, προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες κυκλοφορούν στην αιματική κυκλοφορία. Αυτές οι κυτοκίνες είναι ισχυροί αναστολείς της έκφρασης του γονιδίου μεταφορέα στο ήπαρ και το οποίο μπορεί να είναι υπεύθυνο για την διαταραγμένη έκκριση χολής με αποτέλεσμα υπερχολερυθριναιμία. Ιδιαίτερα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ελεύθερες ρίζες) μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στα κύτταρα μέσω υπεροξειδωσής των λιπιδίων, οξειδωσής των πρωτεϊνών, και την καταστροφή του DNA. Επειδή οι μηχανισμοί αντιοξειδωτικής άμυνας κατά την πρώιμη παιδική ηλικία δεν έχουν αναπτυχθεί επαρκώς, τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου μπορεί να είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη της χολόστασης σε αυτόν τον πληθυσμό.[30]

Τέλος σύμφωνα με πρόσφατη ανασκόπηση της American Dietetic Association ο διαιτολόγος ως μέλος της θεραπευτικής ομάδας οφείλει να σχεδιάσει, να εφαρμόσει και να παρακολουθεί πλάνο εντερικής σίτισης των νεογνών όταν η παρεντερική χορήγηση μπορεί να διακοπεί, καθώς κλινικές μελέτες εντόπισαν πιθανό όφελος για την αντιμετώπισης της χολόστασης.[29, 37]

Σύσταση Παρεντερικής Διατροφής του πρόωρου Νεογνού

Οι διατροφικές απαιτήσεις των εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών σπάνια ικανοποιούνται και για αυτό το λόγο χάνουν πολύ βάρος στις δύο πρώτες εβδομάδες μετά τη γέννηση. Η έγκαιρη χρήση παρεντερικής διατροφής μπορεί να ελαχιστοποιήσει τις απώλειες αυτές και να ενισχύσει την ανάπτυξη.[23]

Ανάγκες σε ενέργεια

Η γνώση των σχετικών απαιτήσεων σε ενέργεια των νεογνών είναι θεμελιώδης στη συνταγογράφηση της ΠΔ. Η ενέργεια είναι απαραίτητη για την ικανοποίηση των αναγκών και την ανάπτυξη του νεογνού.

Ωστόσο η επαρκής πρόσληψη ενέργειας είναι δύσκολο να εκτιμηθεί σε αυτή την ομάδα εύθραυστων ασθενών που υποτίθεται ότι πρέπει να συνεχίσουν να αναπτύσσονται σε ενδομήτριο ρυθμό το ταχύτερο δυνατό αλλά που έχουν ανώριμη λειτουργία των οργάνων που περιορίζει την ενεργειακή τους πρόσληψη. Επιπλέον, η μεταγεννητική προσαρμογή και οι αναπνευστικές ή λοιμώδεις ασθένειες μπορεί να οδηγήσου σε σημαντική μεταβλητότητα στις ενεργειακές ανάγκες.[38]

Για να εκτιμηθούν οι ενεργειακές ανάγκες των νεογνών θα πρέπει να ληφθούν υπόψη 3 παράμετροι: Ο βασικός μεταβολικός ρυθμός ηρεμίας, οι ενεργειακές δαπάνες λόγω δραστηριότητας που εκτιμώνται στα πρόωρα νεογνά 2-4Kcal/kg/day και η τροφογενής θερμογένεση για τις ανάγκες της πέψης και της απορρόφησης, που αν και είναι δύσκολο να εκτιμηθεί υπολογίζεται στις 3-11Kcal/kg/day.[39]

Σύμφωνα με μία ανασκόπηση σχετικά με τις ανάγκες των νεογνών στη μονάδα εντατικής θεραπείας της American Academy of Pediatrics το 2011 ο βασικός μεταβολικός ρυθμός ανάπαυσης αντανakλά τις δαπάνες ενέργειας που απαιτούνται για τη διατήρηση των ζωτικών διεργασιών. Ο βασικός μεταβολικός ρυθμός ανάπαυσης έχει υπολογιστεί να είναι 40 έως 60 kcal / kg ανά ημέρα για τα παρεντερικώς τρεφόμενα νεογνά που βρίσκονται σε θερμοκρασιακά ουδέτερο περιβάλλον. Για κάθε γραμμάριο σωματικού βάρους που κερδίζεται από το νεογνό απαιτείται επιπλέον ενέργεια μεταξύ 3 και 4,5 kcal. Κατά συνέπεια, μια ιδανική ημερήσια αύξηση βάρους των 15g/kg (μια εκτίμηση της καθημερινής ανάπτυξης του εμβρύου) απαιτεί μια πρόσθετη ανάγκη θερμίδων από 45-67 kcal / kg επιπλέον από το εκτιμώμενο μεταβολικό ρυθμό.

Ωστόσο αναφέρει ότι υπάρχουν σχετικά ελάχιστες πληροφορίες, σχετικά με τις απαιτήσεις ενέργειας για άρρωστα βρέφη και κυρίως για τα εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης βρέφη κατά την πρώιμη μεταγεννητική ζωή.[40]

Πρέπει να σημειωθεί ότι ο στόχος αύξησης του σωματικού βάρους των 15 g / kg / ημέρα κατά την μεταγεννητική ανάπτυξη σε πρόωρα βρέφη συχνά δεν επιτυγχάνεται γιατί η εξωμήτρια σε σύγκριση με ενδομήτρια ζωή έχει υψηλότερες ενεργειακές δαπάνες λόγω του περιβάλλοντος της μονάδας εντατικής φροντίδας, των ασθενειών, της ανεπαρκούς διατροφής και άλλων δυσμενών συνθηκών.[41]

Σε μια ανασκόπηση της ASPEN το 2007 προτείνονται για τα πρόωρα νεογνά που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο 80-90Kcal/kg/ ημέρα για διατήρηση του βάρους και ανάπτυξη.[42]

Οι περισσότερες μελέτες εστιάζουν στις ενεργειακές ανάγκες σχετικά υγιών πρόωρων νεογνών που αναπτύσσονται ενώ χρειάζεται περισσότερη έρευνα για τις ανάγκες των νεογνών που ζυγίζουν <1000g και βρίσκονται σε μη σταθερή κατάσταση.[43] Έχει διαπιστωθεί ότι τα εξαιρετικά χαμηλού σωματικού βάρους πρόωρα νεογνά έχουν ιδιαίτερα αυξημένες ενεργειακές ανάγκες εξαιτίας του εντατικού ρυθμού ανάπτυξης.[44]

Συμπερασματικά οι περισσότερες μελέτες συγκλίνουν στις 120Kcal/kg/day για τα πρόωρα νεογνά.

Παραθέτονται οι συστάσεις διαφόρων οργανισμών:

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

Πηγή: (Christian V. Hulzebos, 2007 πηγή 40)

Ανάγκες σε υγρά

Το ποσοστό του συνολικού σωματικού νερού σε έμβρυα μειώνεται από περίπου 95% νωρίς στην ανάπτυξη στο 80% σε κύηση 8 μηνών και στο 75% στο τελικό διάστημα. Έτσι το νερό μπορεί να αποτελεί το 90% του σωματικού βάρους στην πρόωρα βρέφη, το 71% έως 83% του σωματικού βάρους σε τελειόμηνα βρέφη, και το 50% έως 60% του σώματος βάρους στους ενήλικες.[20]

Κατά την πρώτη ημέρα μετά τη γέννηση, τα τελειόμηνα βρέφη απαιτούν μία ελάχιστη ποσότητα υγρών 60 mL / kg ανά ημέρα για να καλύψουν τις ανάγκες υγρών τους (αντικαθιστά τις καθαρές απώλειες). Όσο τα βρέφη ωριμάζουν, οι ανάγκες σε υγρά αυξάνονται σταδιακά σε 120 έως 150 mL / kg ημερησίως έτσι ώστε να επιτρέπει το αυξημένο νεφρικό φορτίο, η παραγωγή κοπράνων, η ανάπτυξη.

Τα πρόωρα βρέφη έχουν περισσότερες άδηλες απώλειες νερού σε σύγκριση με τα τελειόμηνα βρέφη λόγω της μεγάλης τους επιφάνειας, της ανωριμότητας του δέρματος, και της απορρέουσας αύξηση της εξάτμισης.

Έτσι, οι ανάγκες σε υγρά είναι υψηλότερες από την πρώτη μεταγεννητική ημέρα σε 80 έως 100 ml / kg ανά ημέρα και την αύξηση από 10 έως 20 mL / kg ανά ημέρα σε ένα τελικό σύνολο 130 έως 180 mL/kg ημέρα καθώς τα πρόωρα βρέφη ωριμάζουν.[40]

Ανάγκες σε υδατάνθρακες

Η κύρια μορφή αποθήκευσης της γλυκόζης είναι μέσω του γλυκογόνου, το οποίο παράγεται μόνο κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης. Η γλυκόζη είναι η κύρια πηγή ενέργειας για τον νεογνικό εγκέφαλο και είναι υψίστης σημασίας για τα πρόωρα βρέφη που εκτός από τα περιορισμένα αποθέματα γλυκογόνου, επίσης, έχουν ιδιαίτερα μεταβολικά ενεργά όργανα.

Η κύρια πηγή των μη πρωτεϊνικών θερμίδων (60-70%) σε παρεντερική διατροφή ΠΔ είναι D-γλυκόζη (δεξτρόζη), η οποία παρέχεται στην μονοένυδρη μορφή για ενδοφλέβια χρήση και συνήθως περιλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος της ωσμωτικότητας του διαλύματος. Γενικά συνιστάται μια αναλογία 2:1 των μη πρωτεϊνικά θερμίδων μεταξύ των υδατανθράκων και των λιπών.[45]

Κάθε γραμμάριο δεξτρόζης παρέχει 3.4 kcal. Κανονικά, κατά την έναρξη της ΠΔ σε παιδιατρικούς ασθενείς, η συγκέντρωση δεξτρόζης κυμαίνεται στο 5% ή 10% και, βάσει των επιπέδων γλυκόζης ορού του ασθενούς, μπορεί να υπάρχει αύξηση από 2,5% έως 5%. [22]

Στα νεογνά, η χορήγηση υδατανθράκων θα πρέπει να ξεκινήσει μεταξύ 4 και 8 mg / kg ανά λεπτό (4-6 mg / kg ανά λεπτό για τα νεογνά που ζυγίζουν <500 g και περιορίζεται σε 5 mg / kg ανά λεπτό σε βαρέως πάσχοντα παιδιά). Η μέγιστη οξείδωση της γλυκόζης σε πρόωρα βρέφη είναι 8.3 mg / kg ανά λεπτό (12 g / kg ανά ημέρα) μετά από τη γέννηση . Η χορήγηση γλυκόζης σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά μέχρι 2 ετών δεν πρέπει να υπερβαίνει 18 g / kg ημερησίως (13 mg / kg ανά λεπτό).

Ο μέγιστος ρυθμός χορήγησης γλυκόζης υπαγορεύεται από τη μέγιστη οξειδωτική ικανότητα γλυκόζης για την παραγωγή ενέργειας και την εναπόθεση γλυκογόνου. Όταν η γλυκόζη βρίσκεται σε περίσσεια, μετατρέπεται σε λίπος μέσω της λιπογένεσης, ενεργειακά δαπανηρή μεταβολική πορεία, παράγεται CO₂, ενώ μπορεί να εμποδίσει τον μεταβολισμό των πρωτεϊνών και να προκαλέσει ωσμωτική διούρηση.[40, 45]

Η γλυκόζη συμβάλλει ουσιαστικά στην ωσμωτικότητα του διαλύματος ΠΔ. Η οσμωτικότητα ενός διαλύματος αυξάνεται σημαντικά με την αυξανόμενη συγκέντρωση γλυκόζης από 255 mosm / l σε γλυκόζη 5% σε 1020 mOsm / l σε ένα διάλυμα γλυκόζης 20%. Με βάση την εμπειρία, συγκεντρώσεις γλυκόζης μέχρι 12,5% είναι καλά ανεκτές για χορήγηση σε περιφερικής φλέβας εφόσον δεν υπάρχουν άλλοι παράγοντες αύξησης της ωσμωτικότητας.[32]

Ανάγκες σε πρωτεΐνες

Στο παρελθόν χρησιμοποιούνταν ευρέως ενδοφλέβια διαλύματα αμινοξέων που προέρχονταν από προϊόντα υδρόλυσης της καζεΐνης. Τα σύγχρονα διαλύματα κρυσταλλική αμινοξέων έχουν αυξημένη αναλογία απαραίτητων προς μη απαραίτητα αμινοξέων που οδηγεί στην ενδογενή παραγωγή υψηλότερων συγκεντρώσεων αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσού: λευκίνη, ισολευκίνη, και βαλίνη.[40]

Σύμφωνα με μελέτες η καθημερινή αύξηση των πρωτεϊνικών ιστών στα έμβρυα στις 24 με 25 εβδομάδες, 27 - 28 εβδομάδες, και 30 έως 32 εβδομάδες κύησης εκτιμάται ότι είναι 4,0, 3,6, και 3,3 g / kg ανά ημέρα, αντίστοιχα.

Για τα περισσότερα πρόωρα βρέφη, η καθημερινή ενδοφλέβια χορήγηση 1,0 έως 1,5 g / kg αμινοξέων, μαζί με γλυκόζη αποτρέπει καταβολισμό των πρωτεϊνών. Οι πρωτεΐνες πρέπει να χορηγούνται με ενέργεια, δεδομένου ότι, εν απουσία μη πρωτεϊνικής ενέργειας, οι πρωτεΐνες οξειδώνονται και δεν είναι διαθέσιμες για την πρωτεϊνική σύνθεση.[41]

Όταν η μη πρωτεϊνική πρόσληψη ενέργειας είναι 80 έως 85 kcal / kg ανά ημέρα και η πρόσληψη αμινοξέων είναι 2.7 με 3.5 g / kg ανά ημέρα, κατακράτηση αζώτου και ανάπτυξη θα μπορούσε να προσεγγίσει τη πραγματική ενδομήτρια ανάπτυξη.

Τα πολύ πρόωρα βρέφη ενδέχεται να απαιτούν έως και 4 g / kg / d πρωτεΐνης για την αποφυγή του καταβολισμού και την προώθηση της ανάπτυξης, αλλά γενικά οι ανάγκες τους θα πρέπει να εξατομικεύονται.[31, 42, 46]

Πολύ πρόσφατα, Ibrahim et al έδειξε ότι τα πρόωρα βρέφη είναι σε θέση να ανέχονται 3,5 g / kg ανά ημέρα από τη πρώτη ημέρα της γέννησης και μετά, κάτι που σε συνδυασμό με την απαραίτητη πρόσληψη γλυκόζης μπορεί να οδηγήσει σε θετικό ισοζύγιο ενέργειας από τη πρώτη ημέρα ζωής.[22, 47] Ωστόσο μελέτες αναφέρουν ότι σε ποσότητα μεγαλύτερη 3,5 g / kg ανά ημέρα υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης υπεραμμοναιμίας.[48]

Preterm infants	1.5–4.0
Term neonates	1.5–3.0
2 nd month to 3 rd year	1.0–2.5
3 rd to 18 th year	1.0–2.0

Εικόνα 2

Παρεντερικά χορηγούμενη ποσότητα αμινοξέων σε g/kg/day που θεωρείται επαρκής για τους περισσότερους ασθενείς (Koletzko 2005)

Κυστεΐνη

Σύμφωνα με τις σύγχρονες πρακτικές η προσθήκη κυστεΐνης (40 mg / g των αμινοξέων) σε 2-σε-1, διαλύματα ΠΔ λόγω της ανωριμότητας της οδού σύνθεσης (ανεπαρκής λειτουργία της κυσταθειονάσης) σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Έτσι θεωρείται απαραίτητο αμινοξύ. Η προσθήκη της κυστεΐνης μειώνει το pH, ως εκ τούτου βελτιώνοντας την διαλυτότητα του ασβεστίου και του φωσφόρου και επίσης συμμετέχει στη λειτουργία της γλουταθειόνης.[20, 42]

Ανάγκες σε λίπος

Γαλακτώματα λιπιδίου είναι ιδιαίτερα σημαντικά συστατικά της νεογνικής ΠΔ επειδή παρέχουν μια πηγή ενέργειας που έχει χαμηλή ωσμωτικότητα και το υψηλό ενεργειακό περιεχόμενο ανά μονάδα όγκου. Ένας επίσης σημαντικός ρόλος τους είναι η πρόληψη της ανεπάρκειας των απαραίτητων λιπαρών οξέων, η οποία εμφανίζεται μέσα σε 7 ημέρες από τη γέννηση των νεογνών αν δεν τους χορηγηθεί διάλυμα λίπους ή εντερική διατροφή. [49]

Πρόσληψη λιπιδίων θα πρέπει να παρέχει συνήθως το 25-40% των μη πρωτεϊνικών θερμίδων σε πλήρως τρεφόμενους παρεντερικά ασθενείς.

Προκειμένου να αποφευχθεί ανεπάρκεια σε απαραίτητα λιπαρά οξέα μια ελάχιστη πρόσληψη λινελαϊκού οξέος των 0,25 g / kg ανά ημέρα θα πρέπει να είναι δίνεται σε πρόωρα βρέφη και 0,1 g / kg ανά ημέρα για τελειόμηνα βρέφη και τα μεγαλύτερα παιδιά.

Παρεντερική πρόσληψη λιπιδίων θα πρέπει συνήθως να είναι περιορισμένη σε μια μέγιστη ποσότητα των 3-4 g / kg ημερησίως (0,13 έως 0,17 g / kg ανά ώρα) σε βρέφη.[22]

Η μείωση της πρόσληψης των λιπιδίων θα πρέπει να εξετάζεται, εάν οι συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων στον ορό ή το πλάσμα σε συνεχείς εγχύσεις υπερβαίνει τα 250 mg / dl σε νεογνά.[32] Σε βρέφη με χαμηλό βάρος γέννησης τα λιπίδια θα πρέπει να χορηγούνται κυκλικά

σε όλο το 24ώρο, ξεκινώντας από 0,5 έως 1,0 g / kg / d, και πρέπει να αυξάνονται κατά 0.5 g / kg / d φτάνοντας το μέγιστο 3 έως 4 g / kg / d.[48]

Καρνιτίνη

Η καρνιτίνη είναι απαραίτητη για την οξείδωση μακράς αλυσού λιπαρών οξέων (και άρα την εκκαθάριση του πλάσματος από ελεύθερα λιπαρά οξέα και τη πρόληψη υπερτριγλυκεριδαϊμίας) σε πρόωρα νεογνά που έχουν μειωμένη παραγωγή καρνιτίνης από λυσίνη και, συνεπώς, απαιτούν εξωγενώς συμπληρώματα L-καρνιτίνης στη ΠΔ σε 2-5 mg / kg / ημέρα η οποία θα είναι παρόμοια με την πρόσληψη των θηλαζόντων βρεφών. Η ανεπάρκεια καρνιτίνης έχει συσχετισθεί με χολόσταση και στεάτωση.[20, 42, 50]

Ανάγκες σε ηλεκτρολύτες

Οι ηλεκτρολύτες (το νάτριο, το κάλιο, το ασβέστιο, το μαγνήσιο) είναι ιδιαίτερα σημαντικοί για τη διατήρηση της ομοιόστασης των υγρών και των ηλεκτρολυτών στα πρόωρα νεογνά.

Το νάτριο χορηγείται σταδιακά ανάλογα με τη φάση της ανάπτυξης και της προσαρμογής του νεογνού (βλ παρακάτω). Οι δόσεις των συμπληρωμάτων νατρίου ξεκινούν από 2-3 mEq / kg / d και φτάνουν σε 4 mEq / kg / d.

Το ασβέστιο είναι απαραίτητο για τη φυσιολογική λειτουργία των μεμβρανών και της νευρομυϊκής σύναψης και το μαγνήσιο για τον μεταβολισμό των πρωτεϊνών και των υδατανθρακών.[42]

Οι συνιστώμενες χορηγούμενες ποσότητες αναγράφονται στον παρακάτω πίνακα

Electrolyte	Preterm Neonates
Sodium	2-5 mEq/kg
Potassium	2-4 mEq/kg
Calcium	2-4 mEq/kg
Phosphorus	1-2 mmol/kg
Magnesium	0.3-0.5 mEq/kg

Εικόνα 3

Καθημερινές ανάγκες νεογνών σε ηλεκτρολύτες και μέταλλα. (Anne Gargasz 2012)

Ανάγκες σε , μέταλλα, ιχνοστοιχεία και βιταμίνες

Σίδηρος

Η δόση του σιδήρου των 50-100 mg / kg για τα βρέφη και τα παιδιά ανά ημέρα βασίζεται σε υπολογισμούς από μελέτες που δείχνουν ότι οι χαμηλότερες δόσεις δεν είναι επαρκής για να διατηρήσει την ισορροπία. Η δόση σε πρόωρα βρέφη μπορεί να χρειαστεί να είναι 200 mg / kg ανά ημέρα.

Κατά τη διάρκεια της βραχυχρόνιας ΠΔ (δηλαδή, <3 εβδομάδες) τα συμπληρώματα σιδήρου συνήθως δεν είναι απαραίτητα.

Ασβέστιο και Φώσφορος

Τα νεογνά που αναπτύσσονται θα πρέπει να λαμβάνουν συνήθως

1,3-3 mmol ασβεστίου / kg ημερησίως και 1-2.3 φωσφόρου / kg ανά ημέρα, με ένα Ca: P αναλογία (mol / mol) να κυμαίνεται από 01.03 έως 01.07.

Τα ιχνοστοιχεία χρώμιο, χαλκό, ιώδιο, μαγγάνιο, μολυβδαίνιο, σελήνιο και ο ψευδάργυρος είναι απαραίτητα καθώς εμπλέκονται σε πολλές μεταβολικές διεργασίες, ενζυμικές αντιδράσεις και στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Για αυτό το λόγω θα πρέπει να παρέχονται σε ασθενείς με μακροχρόνια παρεντερική διατροφή και να ελέγχονται περιοδικά

Χαλκός

Τα παρεντερικώς τρεφόμενα βρέφη και παιδιά θα πρέπει να λαμβάνουν ενδοφλεβίως 20 mg χαλκού / kg ανά ημέρα. Επιπλέον οι συγκεντρώσεις του χαλκού και της σερουλοπλασμίνης στο πλάσμα θα πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια ΠΔ ή σε ασθενείς με εγκαύματα ή με χολόσταση που τρέφονται παρεντερικά.

Ψευδάργυρος

Η παρεντερική παροχή ψευδαργύρου συνιστάται σε καθημερινές δόσεις των 450-500 mg / kg ανά ημέρα για τα πρόωρα βρέφη.

Ιώδιο, Μολυβδαίνιο, Μαγγάνιο Σελήνιο

Μία ενδοφλέβια παροχή μολυβδαίνιο από 1 μg / kg ανά ημέρα (0,01 mmol / kg ανά ημέρα) φαίνεται επαρκής και συνιστάται για χαμηλού βάρους γέννησης βρέφη. Ομοίως και για το ιώδιο και για το μαγγάνιο ενώ για το σελήνιο η δόση είναι 3 μg / kg ανά ημέρα.

Βιταμίνες

Οι βιταμίνες συνήθως χορηγούνται ως μίγματα και είναι απαραίτητες για τα βρέφη και τα παιδιά που λαμβάνουν ΠΔ . Όταν είναι δυνατό οι υδατοδιαλυτές και οι λιποδιαλυτές βιταμίνες θα πρέπει να προστίθεται στο γαλάκτωμα λιπιδίου ή ενός μίγματος που περιέχουν λιπίδια για την αύξηση της σταθερότητας των βιταμινών.

Μια επαρκής παροχή βιταμινών είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη των βρεφών.

Τα βρέφη και τα ιδιαίτερα χαμηλού βάρους κατά τη γέννηση βρέφη έχουν χαμηλά αποθέματα του σώματος σε βιταμίνες που οφείλεται σε μια περιορισμένη μεταφορά λιποδιαλυτά υποστρωμάτων δια του πλακούντα της μητέρας. Ως εκ τούτου, μια επαρκής παροχή βιταμινών σε πρόωρα βρέφη από τις πρώτες μέρες της ζωής συνιστάται.

Οι βιταμίνες που παρέχονται παρεντερικά στα πρόωρα βρέφη εκτίθενται εκτεταμένα στο φως και στο οξυγόνο και στις λιπόφιλες επιφάνειες των υλικών σωλήνωσης λόγω των μικρών ρυθμών έγχυσης. Για αυτό το λόγο πολλές φορές αναμένεται διαφορά μεταξύ των ποσοτήτων των βιταμινών που βρίσκονται στα διαλύματα παρεντερικής διατροφής με αυτά που προσλαμβάνουν τελικά τα νεογνά.

Ειδικότερα υπάρχουν σημαντικές απώλειες της βιταμίνης Α, όταν δίνεται με ένα υδατοδιαλυτό διάλυμα συνεπώς οι λιποδιαλυτές βιταμίνες θα πρέπει να δοθούν με τα γαλακτώματα λιπιδίων όποτε είναι δυνατόν. Για τα πρόωρα βρέφη, τα επίπεδα τοκοφερόλης θα πρέπει να είναι μεταξύ 1-2 mg / dL, αλλά να μην υπερβαίνει 3,5 mg/d. Για να εκτιμηθεί σωστά η κατάσταση της βιταμίνη Ε ο λόγος μεταξύ του ορού βιταμίνης Ε / σύνολο λιπιδίων του ορού θα πρέπει να χρησιμοποιείται.

Στους παρακάτω πίνακες βρίσκονται οι συνιστώμενες προσλήψεις (ΣΠ) για νεογνά και παιδιά από (Koletzko et al. 2005, p 8)[20, 22, 32, 42, 51-55]

Εικόνα 5 ΣΠ για υδατοδιαλυτές βιταμίνες

	Infants (Dose/kg body weight per day)	Children (Dose per day)
Ascorbic acid (mg)	15–25	80
Thiamine (mg)	0.35–0.50	1.2
Riboflavin (mg)	0.15–0.2	1.4
Pyridoxine (mg)	0.15–0.2	1.0
Niacin (mg)	4.0–6.8	17
B12 (μg)	0.3	1
Pantothenic acid (mg)	1.0–2.0	5
Biotin (μg)	5.0–8.0	20
Folic acid (μg)	56	140

Εικόνα 4 ΣΠ για λιποδιαλυτές βιταμίνες

	Infants (Dose/kg body weight per day)	Children (Dose per day)
Vitamin A (μg)*	150–300	150
Vitamin D (μg)	0.8 (32 IU)	10 (400 IU)
Vitamin E (mg)	2.8–3.5	7
Vitamin K (μg)	10 (recommended, but currently not possible)**	200

*1 μg RE (retinol equivalent) = 1 μg all-trans retinol = 3.33 IU vitamin A.

**Current multivitamin preparations supply higher vitamin K amounts without apparent adverse clinical effects.

Table 2. Suggested Recommendations for Parenteral Nutrition Macronutrients for Neonates

Source	Initial Administration	Advancement	Goal	Neonate	Blood Concentration	Potential Complications
Fluid	60 to 70 mL/kg per day 80 to 100 mL/kg per day	10 to 20 mL/kg per day 10 to 20 mL/kg per day	130 to 150 mL/kg per day 130 to 180 mL/kg per day	Term Preterm	–	–
Total Energy Intake	–	–	90 kcal/kg per day 120 kcal/kg per day	Term Preterm	–	–
Energy Expended			40 to 60 kcal/kg per day			
Resting metabolic rate			40 to 50 kcal/kg per day			
Activity			0 to 5 kcal/kg per day			
Thermoregulation			0 to 5 kcal/kg per day			
Synthesis			15 kcal/kg per day			
Energy Excreted			15 kcal/kg per day			
Energy Stored			20 to 30 kcal/kg per day			
Amino Acids ¹	2 to 3 g/kg per day 2 to 3 g/kg per day	1 g/kg per day 0.5 to 1 g/kg per day	3 g/kg per day 3.5 to 4 g/kg per day	Term Preterm	–	Cholestasis
Dextrose	8 mg/kg per minute 4 to 6 mg/kg per minute ²	1 to 3 mg/kg per minute 1 to 3 mg/kg per minute	12 mg/kg per minute 12 mg/kg per minute	Term Preterm	>45 to ≤150 to 220 mg/dL >45 to ≤150 to 220 mg/dL	Hyperglycemia is associated with: 1. Death 2. Prolonged hospital stay 3. Intraventricular hemorrhage Grade 3 & 4 4. Necrotizing enterocolitis 5. Sepsis
Fat ³	2 to 3 g/kg per day 2 to 3 g/kg per day	0.5 to 1 g/kg per day 0.5 to 1 g/kg per day	3 to 3.5 g/kg per day 3 to 3.5 g/kg per day	Term Preterm	<150 to 250 mg/dL ⁴ <150 to 250 mg/dL ⁴	Cholestasis

¹Early and aggressive delivery of amino acids does not lead to the development of azotemia, hyperammonemia, or metabolic acidosis.

²Glucose infusion rate is sometimes limited to 4 mg/kg per minute in extremely low-birthweight infants who have hyperglycemia.

³20% intravenous fat emulsions are typically used and infused over 24 hours to maximize clearance.

⁴Some drugs (eg, amphotericin B and steroids) lead to elevated triglyceride concentrations.

Παρεντερική Διατροφή από την πρώτη ημέρα ζωής

Οι νεογνολόγοι συχνά δεν δείχνουν την απαραίτητη προσοχή στις επιπτώσεις της ανεπαρκούς πρώιμης παρεντερικής διατροφής, που ουσιαστικά παρέχεται για πολλές ημέρες σε επίπεδα κάτω από τον βασικό μεταβολικό ρυθμό των 50 kcal / kg ανά ημέρα.[56]

Τα βρέφη πολύ χαμηλού βάρους γέννησης που έλαβαν μόνο γλυκόζη εμφάνισαν απώλεια πρωτεΐνης 0,5 έως 1 g / κιλό-ημέρα. Ανεπαρκής χορήγηση πρωτεΐνης ή αμινοξέων για παρατεταμένη χρονική περίοδο μπορεί να προκαλέσει σημαντική καθυστέρηση ανάπτυξης ή νοσηρότητας στα συγκεκριμένα νεογνά, ενώ παρεντερική διατροφή με αμινοξέα από την πρώτη ημέρα της γέννησης μπορεί να προλάβει εγκαίρως το αρνητικό ισοζύγιο αζώτου.[47, 57]

Στη μελέτη του Frans W.J. te Braake του 2005 χορηγήθηκαν παρεντερικά 2,4g αμινοξέων/kg/d από τη πρώτη ημέρα ζωής και οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση των αμινοξέων αμέσως μετά τη γέννηση, με στόχο την προώθηση του αναβολισμού είναι ασφαλής και αποτελεσματική, λαμβάνοντας υπόψη το ισοζύγιο του αζώτου, την ουρία και τη γλυκόζη αίματος.[58, 59]

Σύμφωνα με τις επίσημες συστάσεις που εκδόθηκαν το 2005 *Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR)*[22] συστήνεται για τα πολύ χαμηλού βάρους νεογνά η χορήγηση 1,5 g πρωτεΐνης/kg βάρους/ μέρα από τη πρώτη ημέρα της ζωής για να εξασφαλιστεί ένα μηδενικό ή ελαφρά θετικό ισοζύγιο αζώτου η οποία να φτάσει και τη μέγιστη πρόσληψη των 4 g/kg/ημέρα. Μια υψηλή αρχική δόση (3,5 g/kg/ημέρα) μπορεί να είναι καλά ανεκτή.

Οι κατευθυντήριες γραμμές υποδεικνύουν ότι η χορήγηση γαλακτώματα λιπιδίων μπορεί να ξεκινήσει από την πρώτη μέρα της ζωής και πρέπει να ξεκινήσει από το τρίτη ημέρα. Ο συνιστώμενος ρυθμός της χορήγησης είναι 0,5 έως 1 g/kg/ημέρα.

Όσον αφορά τους υδατάνθρακες σε πρόωρα βρέφη η έγχυση γλυκόζης θα πρέπει να ξεκινήσει με 4-8 mg / kg ανά λεπτό.[22]

Οι συστάσεις αυτές ωστόσο δεν ακολουθούνται από πολλά ευρωπαϊκά νοσοκομεία με αποτέλεσμα οι διατροφικές προσλήψεις των πρόωρων νεογνών να είναι συχνά χαμηλότερες από

αυτές στις κατευθυντήριες γραμμές με αποτέλεσμα ο κίνδυνος διατροφικών ελλείψεων να επιτείνεται.[60]

Φλεγμονή

Η φλεγμονή είναι μέρος της άμεσης ανταπόκρισης του σώματος σε μόλυνση ή τραυματισμό. Χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα, πρήξιμο, θερμότητα, και πόνο ως αποτέλεσμα της αυξημένης ροής του αίματος, της αυξημένης διαπερατότητας σε όλα τα τριχοειδή αγγεία του αίματος, η οποία επιτρέπει σε μεγάλα μόρια (π.χ., συμπλήρωμα, αντισώματα, και κυτταροκίνες) να αφήσουν το αίμα και να διασχίσουν το ενδοθηλιακό τοίχωμα, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται αυξημένη κίνηση των λευκοκυττάρων από την κυκλοφορία του αίματος προς τον περιβάλλοντα ιστό. Οι λειτουργίες στοχεύουν στο να ξεκινήσει η ανοσολογική διαδικασία για την εξάλειψη της εισβολής των παθογόνων και των τοξινών και την επισκευή των κατεστραμμένων ιστών.[61]

Κυτταροκίνες

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος επικοινωνούν μεταξύ τους κατά τη διάρκεια της ανοσολογικής απάντησης, εκκρίνοντας διάφορους διαβιβαστές πρωτεϊνικής ή γλυκοπρωτεϊνικής φύσης, που ονομάζονται κυτταροκίνες. Οι κυτταροκίνες είναι μικρές, μη δομικές πρωτεΐνες με μοριακά βάρη που κυμαίνονται από 8 έως 40.000d, ενορχηστρώνουν τις κυτταρικές αλληλεπιδράσεις και ρυθμίζουν τις κυτταρικές λειτουργίες της φυσικής και ανοσολογική αντίστασης.[62]

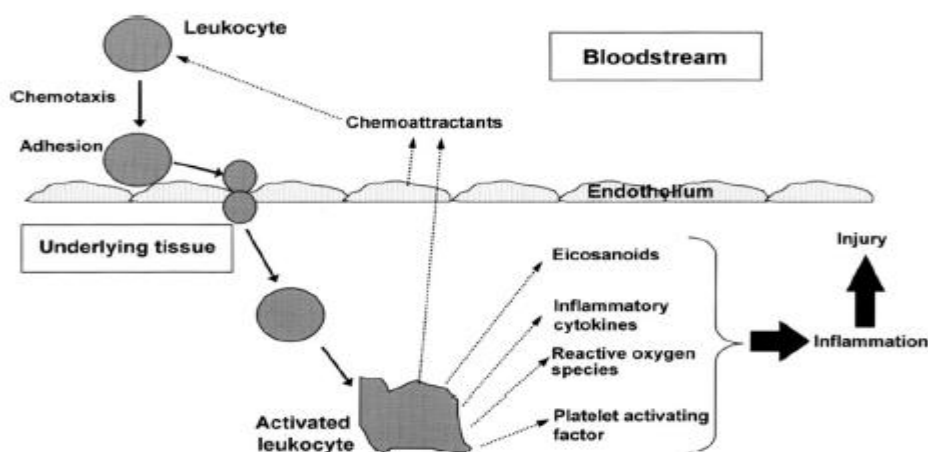
Αυτά τα μικρά μόρια μεσολαβούν επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων, με αποτέλεσμα την έλξη των φλεγμονωδών και ανοσολογικών κυττάρων εντός των ιστών και την ενεργοποίηση των κυττάρων για την απελευθέρωση των προϊόντων που να οδηγήσει στην καταστροφή του ιστού.[63]

Χαρακτηριστικά των κυτταροκινών είναι το ευρύ φάσμα δράσεων, και η αποτελεσματικότητά τους σε πάρα πολύ μικρές συγκεντρώσεις. Οι περισσότερες δρουν μόνο τοπικά, σε γειτονικούς ιστούς (παρακρινής δράση). Μερικές κυτταροκίνες, ωστόσο, μπορούν να δράσουν σε απομακρυσμένους στόχους, μέσω της κυκλοφορίας του αίματος.

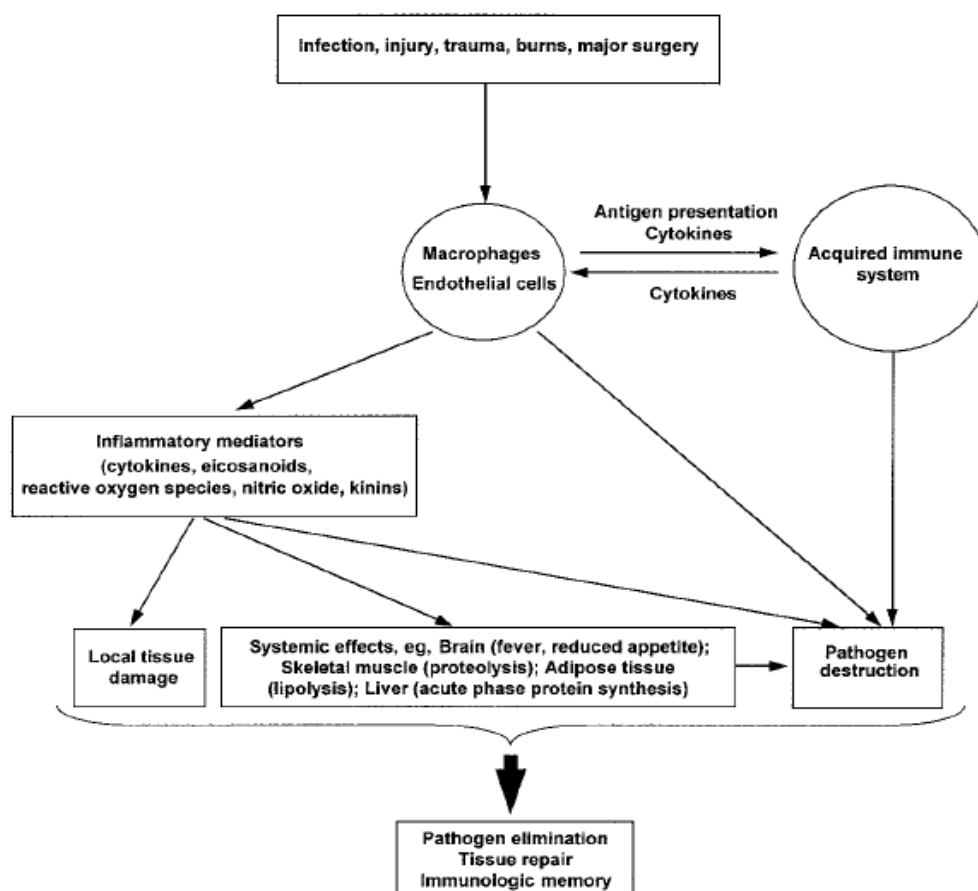
Πρέπει να σημειωθεί ότι η δράση των κυτταροκινών δεν είναι ειδική ούτε εξειδικευμένη ανάλογα με την αιτία που προκάλεσε την έκκρισή τους.[64, 65]

Η διάκριση μεταξύ κυτταροκινών (που εκκρίνονται από τα μακροφάγα) και λεμφοκινών (που εκκρίνονται από τα λεμφοκύτταρα) δεν είναι απόλυτα σαφής, καθώς έχει βρεθεί ότι μια κυτταροκίνη μπορεί να εκκρίνεται από διαφορετικά κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος. Αλλά και οι δράσεις τους εμφανίζουν σημαντική αλληλοεπικάλυψη. Ο όρος «ιντερλευκίνες» αναφέρεται σε μια κατηγορία κυτταροκινών που παράγονται από τα λευκοκύτταρα και δρουν κυρίως σε αυτά.

Στις κυτταροκίνες συμπεριλαμβάνονται και οι ιντερφερόνες (IFNs, Interferons), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-A, Tumor Necrosis Factor), ο τροποποιητικός αυξητικός παράγοντας (TGF, Transforming Growth Factor) και οι παράγοντες πολλαπλασιασμού των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (CSFs, Colony Stimulation Factors). Στην ευρύτερη έννοια των χημικών μεσολαβητών της φλεγμονώδους απάντησης, θα έπρεπε να συμπεριληφθούν οι αγγειοδραστικές αμίνες (ισταμίνη και σεροτονίνη), το σύστημα του συμπληρώματος, το σύστημα της πήξης, το σύστημα των κινινών (βραδυκίνη) και τα παράγωγα του αραχιδονικού οξέος (προσταγλανδίνες, θρομβοξάνες και λευκοτριένια).[65]



Εικόνα Σχηματική αναπαράσταση της κίνησης των λευκοκυττάρων μέσω του ενδοθηλίου και την επακόλουθη παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών. .(Calder 2003)

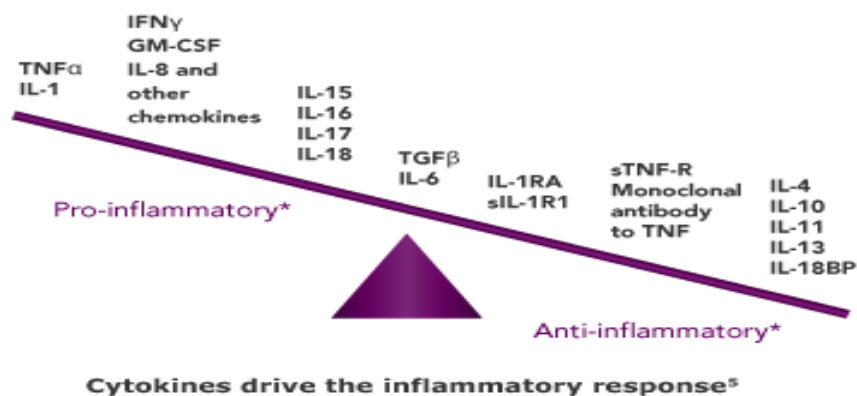


Εικόνα

Ο ρόλος των φλεγμονωδών κυττάρων και μεσολαβητών στη ρύθμιση των μεταβολικών και ανοσολογικών αντιδράσεων στη μόλυνση και του τραύματος σε ολόκληρο το σώμα. (Calder 2003)

Μερικές κυτταροκίνες δρουν και επιδεινώνουν τη νόσο χειρότερα (προφλεγμονώδεις), ενώ άλλοι συμβάλλουν στη μείωση της φλεγμονής και την προώθηση της επούλωσης (αντιφλεγμονώδεις).

Η ιντερλευκίνη (IL) -1 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF-A) είναι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, και όταν δρουν σε ανθρώπους, δημιουργούν πυρετό, φλεγμονή, καταστροφή των ιστών και σε ορισμένες περιπτώσεις, σοκ και θάνατο.[62]



Εικόνα

Κατηγοριοποίηση κυτταροκινών σε προ-φλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις (Arend 2001)

Οι ιντερλευκίνες 1 και 6, και ο TNF-A-α (καχεξίνη) παράγονται κυρίως από τα μακροφάγα. Αποτελούν μεσολαβητές της φλεγμονώδους αντίδρασης και των σηπτικών φαινομένων. Για παράδειγμα, αυξάνουν τη σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ.

Οι TNF-A-α (καχεξίνη) και TNF-A-β (λεμφοτοξίνη) έχουν και κυτταροτοξική δράση, συμβάλλοντας στην νέκρωση και συρρίκνωση όγκων. Σημαντική, επίσης, είναι η συμβολή του TNF-A-α στην παθογένεια του σηπτικού shock.

- Η ιντερλευκίνη 2 παράγεται κυρίως από τα T-λεμφοκύτταρα και επάγει τον πολλαπλασιασμό τους (αυτοκρινής δράση).
- Η ιντερλευκίνη 3 αποτελεί αυξητικό παράγοντα για τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού των οστών.
- Η ιντερλευκίνη 4 εκκρίνεται κυρίως από τα T-λεμφοκύτταρα και επάγει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των B-λεμφοκυττάρων.
- Η ιντερλευκίνη 5 προκαλεί τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των ηωσινοφίλων.
- Η ιντερλευκίνη 7 δρα στα πρόδρομα στάδια της λεμφοποίησης στο θύμο αδένα.
- Η ιντερλευκίνη 8 ανήκει και αυτή στους μεσολαβητές της φλεγμονώδους απάντησης και ασκεί κυρίως χημειοτακτική δράση. Η ιντερλευκίνη-8 (IL-8), ένα μέλος της οικογένειας των χημειοκινών που διεγείρει τα μονοκύτταρα του περιφερειακού αίματος.[66]
- Η ιντερλευκίνη 9 έχει αυξητική δράση στα T-λεμφοκύτταρα και στην ερυθροκυτταρική σειρά.
- Η ιντερλευκίνη 10 αναστέλλει την παραγωγή κυτταροκινών και αυξάνει την παραγωγή αντισωμάτων από τα B-λεμφοκύτταρα.

- Η ιντερλευκίνη 11 αποτελεί αυξητικό παράγοντα των μεγακαρυοκυττάρων του μυελού των οστών, από τα οποία προέρχονται τα αιμοπετάλια.
- Η ιντερλευκίνη 12 διεγείρει την κυτταρική ανοσία.
- Η ιντερλευκίνη 13 προκαλεί αύξηση της έκκρισης ανοσοσφαιρίνης IgE.

Οι ιντερφερόνες ασκούν αντιϊκή δράση παρεμβαίνοντας στον πολλαπλασιασμό των ιών.

Ο TGF-β (τροποποιητικός παράγοντας της ανάπτυξης) συμβάλλει στην αγγειογένεση και στον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών.

Οι παράγοντες διέγερσης των αρχέγονων κυττάρων του μυελού των οστών M-CSF, G-CSF και GM-CSF συμβάλλουν στην αύξηση του αριθμού των μακροφάγων, των κοκκιοκυττάρων ή και των δύο, αντίστοιχα. [67, 68]

Παρά το γεγονός ότι τα T λεμφοκύτταρα, φυσικά φονικά κύτταρα (NK) και τα μονοκύτταρα/μακροφάγα είναι οι κύριοι παραγωγοί των κυτταροκινών, μια σειρά από μελέτες έχουν αποδείξει ότι πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα (PMN) επίσης έχουν την ικανότητα να συνθέσουν και να απελευθερώσουν ανοσορυθμιστικές κυτταροκίνες.[69]

Τα πρώτα κύτταρα που εμφανίζονται σε περιοχές που φλεγμάνουν είναι τα κοκκιοκύτταρα, ενώ τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, και τα λεμφοκύτταρα εμφανίζονται αργότερα. Η δραστηριότητα αυτών των κυττάρων επάγεται από ορισμένες ωθήσεις. Μια σημαντική εξωγενής σκανδάλη για παράδειγμα είναι η βακτηριακή ενδοτοξίνη (επίσης γνωστή ως λιποπολυσακχαρίτης), ένα συστατικό του το κυτταρικό τοίχωμα των Gram-αρνητικών βακτηρίων, το οποίο μπορεί να ενεργοποιήσει άμεσα τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, επάγοντας τους την κυταρονική μορφή, όπως ο παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF-α), η ιντερλευκίνη 1 (IL-1), IL-6, και IL-8, τα εικοσανοειδή, όπως οι προσταγλανδίνες (PG) E2 και άλλα μόρια.

Οι κυτταροκίνες που παράγονται από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα επίσης χρησιμεύουν για τη ρύθμιση της απόκρισης στη λοίμωξη και του τραύματος σε ολόκληρο το σώμα. Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες κινούν έναν καταρράκτη φλεγμονωδών μεσολαβητών, ενισχύοντας έτσι το αρχικό φλεγμονώδες σήμα, ενώ αντίθετα δρουν οι αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η IL-10 και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων όπως ο IL-1 ανταγωνιστής υποδοχέα.

Παρά το γεγονός ότι η φλεγμονή είναι μια φυσιολογική αντίδραση, όταν εμφανίζεται με έναν ανεξέλεγκτο ή ακατάλληλο τρόπο, μπορεί να προκύψουν υπερβολική φθορά στους ιστούς του ξενιστή και βλάβη.

Υψηλές συγκεντρώσεις του TNF-A-α, της IL-1 και της IL-6 είναι ιδιαίτερα καταστροφικές και εμπλέκονται στην μερικές από τις παθολογικές αντιδράσεις που συμβαίνουν σε ενδοτοξικό σοκ, στο σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, και σε χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα.[61]

Ανωμαλίες που αφορούν τις κυτταροκίνες, που εκδηλώνονται με υψηλά κυκλοφορούντα επίπεδα του TNF-A-α και IL-6 και αυξημένη κυτταρικά σχετιζόμενη IL-1, έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι τα διαιτητικά ω-3 λιπαρά οξέα μεταβάλλουν την παραγωγή κυτταροκινών και μειώνουν τις αποκρίσεις σε ενδοτοξίνες και σε προφλεγμονώδεις κυτοκινών, καθώς ελαττώνουν τα μονοκύτταρα και τη χημειοταξία των ουδετερόφιλων.[70]

Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

Είδη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων

Ως λιποειδή χαρακτηρίζονται τα αδιάλυτα στο νερό οργανικά βιομόρια που διαλύονται σε μη πολικούς οργανικούς διαλύτες όπως το βενζόλιο ή και μίγματα μη πολικών και πολικών διαλυτών.

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA), περιέχουν δύο ή περισσότερους διπλούς δεσμούς που έχουν ταξινομηθεί ως ωμέγα-3 (ω-3) και ωμέγα-6 (ω-6) με βάση την τοποθεσία του τελευταίου διπλού δεσμού σε σχέση με το τελικό μεθυλικό άκρο του μορίου.[71]

Το ανθρώπινο σώμα μπορεί να παράγει όλα εκτός από δύο λιπαρά οξέα τα οποία τα απαιτεί. Έτσι, το λινελαϊκό οξύ (LA, C18: 2ω-6) (πρόδρομος της σειράς των ω-6 λιπαρών οξέων) και α-λινολενικό οξύ (ALA, C18: 3ω-3) (πρόδρομος της σειράς ω-3 λιπαρών οξέων) είναι απαραίτητα στη διατροφή του ανθρώπου.

Στο σώμα, το LA μεταβολίζεται προς αραχιδονικό οξύ (AA) και ALA μεταβολίζεται σε εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA).[72]

Οι κυριότερες διατροφικές πηγές του LA περιλαμβάνουν τα φυτικά έλαια, όπως το ηλιέλαιο, το καλαμποκέλαιο, το σογιέλαιο, τα δημητριακά, τα ζωικά λίπη, και το ψωμί ολικής άλεσης, ενώ σε ALA είναι πλούσια τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, ο λιναρόσπορος και η ελαιοκράμβη.

Παρόλο που τα κύτταρα των θηλαστικών δεν μπορούν να συνθέσουν LA και ALA, μπορούν να τα μεταβολίζουν σε περισσότερο φυσιολογικές δραστικές ενώσεις με την εισαγωγή περαιτέρω διπλών δεσμών.[71]

Το έμβρυο φαίνεται να προσλαμβάνει τα λιπαρά οξέα που χρειάζεται μέσω ενός συνδυασμού de novo σύνθεσης λιπαρών οξέων, μέσω μιας παθητικής διαπλακουντιακής μεταφοράς μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων και μιας εκλεκτικής μεταφοράς μέσω του πλακούντα από τη μητέρα στο έμβρυο ορισμένων λιπαρών οξέων, όπως τα μακράς αλυσού πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Το έμβρυο δεν μπορεί να συνθέσει τα απαραίτητα λιπαρά οξέα και εξαρτάται από την παροχή τους από τη μητέρα.[73]

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

- Ηλικία Γέννησης
- Βάρος Γέννησης
- Τα επίπεδα λιπαρών οξέων της μητέρας
- Πιθανός παράγοντας το φύλο του παιδιού.[74]

Mead Acid

Παραδοσιακά το Mead Acid(C20: 3n-9) αποτελούσε δείκτη ανεπάρκειας λιπαρών οξέων, καθώς είναι παρόν μόνο σε μικρές ποσότητες στο πλάσμα υγιών παιδιών και ενηλίκων αλλά βρίσκεται σε σημαντικές ποσότητες στα λιπίδια του πλάσματος του αίματος του ομφάλιου λώρου και σε περιπτώσεις ανεπάρκειας των απαραίτητων λιπαρών οξέων, όπου η σύνθεση του από ελαϊκό οξύ ενισχύεται.[74, 75]

Τα ωμεγα-3, ωμέγα-6 και ωμέγα-9 λιπαρά οξέα ανταγωνίζονται για τα ίδια ένζυμα αποκορεσμού, τα οποία δείχνουν προτίμηση για τις διαφορετικές σειρές των λιπαρών οξέων με την ακόλουθη σειρά: ωμέγα-3 > ω-6 > ω-9. Κατά συνέπεια, η σύνθεση του ω-9 λιπαρού οξέος εικοσατριενοϊκό οξύ (20:03 n-9, (mead acid), ή 5,8,11-εικοσατριενοϊκό οξύ) αυξάνει μόνο όταν διαιτητική πρόσληψη των ωμέγα-3 και ωμέγα-6 λιπαρά οξέα είναι πολύ χαμηλή.[76]

Σε γενικές γραμμές, εάν τα απαραίτητα PUFA που είναι διαθέσιμα δεν πληρούν τις βασικές απαιτήσεις του οργανισμού σε αυτά, το σώμα αρχίζει να συνθέτει ορισμένα λιπαρά οξέα που δύσκολα απαντώνται, αν τα απαραίτητα λιπαρά οξέα και τα PUFA επαρκούν. Ως εκ τούτου, αυτά τα λιπαρά οξέα μπορεί να είναι δείκτες της κατάστασης των απαραίτητων PUFA. Ο πιο γνωστός δείκτης είναι το Mead Acid. Η σύνθεση αυτού του λιπαρού οξέος προωθείται αν υπάρχουν ανεπαρκείς συγκεντρώσεις των LA και ALA για να ικανοποιήσει τις ανάγκες για τις

μεγάλες εγκαταστάσεις καύσης. Επειδή τα LCP αναστέλλουν τη σύνθεση Mead Acid, η παρουσία του δηλώνει μια γενική έλλειψη όλων των απαραίτητων πολυακόρεστων λιπαρών οξέων.[77]

Ωστόσο άλλες μελέτες πρότειναν ότι τα υψηλά επίπεδα Mead Acid σε νεογνά δεν υποδεικνύουν απαραίτητα ανεπάρκεια στα απαραίτητα λιπαρά οξέα. Σε σύγκριση με τους ενήλικες, τα νεογνά έχουν σχετικά υψηλές τιμές του λιπιδίου C20: 3n-9 στο αίμα τους (0.5% των μητρικών φωσφολιπιδίων του αίματος), προφανώς επειδή ο σχηματισμός του Mead Acid δεν καταστέλλεται από τα χαμηλά ποσά των LA και ALA στο αίμα του ομφάλιου λώρου και των ιστών. Ομοίως, οι υψηλότερες τιμές Mead λιπαρών οξέων φαίνεται να προκαλούνται από την υψηλότερη παροχή ελαϊκού οξέος και χαμηλότερη παροχή LA με αποτέλεσμα να διευκολύνεται τη μετατροπή του ελαϊκού οξέος προς Mead Acid, και δεν δείχνουν ουσιαστική ανεπάρκεια λιπαρών οξέων.[78]

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία τα αυξημένα επίπεδα Mead Acid, και δείχνουν ανεπάρκεια EFA μόνο όταν το AA είναι μειωμένο στις μεμβράνες.[79] Ο πιο δημοφιλής δείκτης ανεπάρκειας των λιπαρών οξέων αποτελεί ο Holman Index που είναι ο λόγος εικοσατριενοϊκού οξέος: αραχιδονικού οξέος (Mead Acid: Arachidonic Acid) του πλάσματος. Τιμές του μεγαλύτερες από 0.2 είναι γενικά θεωρούνται ενδεικτικές ανεπάρκειας των απαραίτητων λιπαρών οξέων σε ανθρώπους.[79-82]

Εικόνα

Τα ονόματα και οι κατηγορίες των λιπαρών οξέων (Peck 1994)

Abbreviation	Common name	Chemical name*
2:0	acetic	ethanoic
4:0	butyric	butanoic
6:0	caproic	hexanoic
8:0	caprylic	octanoic
10:0	capric	decanoic
12:0	lauric	dodecanoic
14:0	myristic	tetradecanoic
16:0	palmitic	hexadecanoic
16:1 ω-7	palmitoleic	hexadecanoic
18:0	stearic	octadecanoic
18:1 ω-9	oleic	cis-octadecenoic
18:1 ω-9	elaidic	trans-octadecenoic
18:2 ω-6	linoleic	cis,cis-octadecadienoic
18:2 ω-6	linoelaidic	trans, trans-octadecadienoic
18:3 ω-3	α-linolenic	9, 12, 15-octadecatrienoic
18:3 ω-6	γ-linolenic	6, 9, 12-octadecatrienoic
20:3 ω-9		11, 14, 17-eicosatrienoic
20:3 ω-6	γ-homolinolenic	8, 11, 14-eicosatrienoic
20:4 ω-6	arachidonic	eicosatetraenoic
20:5 ω-3	EPA	eicosapentaenoic
22:1 ω-9	erucic	docosenoic
22:6 ω-3	DHA	docosahexaenoic

Ωμέγα-3, Ωμέγα-6 λιπαρά οξέα και Φλεγμονή

Μια πολύ σημαντική κατηγορία λιπαρών οξέων με ευρύ φάσμα βιολογικών δράσεων είναι τα εικοσανοειδή. Είναι μια οικογένεια προϊόντων που σχηματίζονται από 20 άτομα άνθρακος PUFA, οξυγονωμένων παράγωγων του διομο-γ-λινολενικού, του αραχιδονικού, και του εικοσαπεντανοϊκού οξέος. Η ονομασία τους οφείλεται στο ότι είναι παράγωγα του αραχιδονικού οξέος που αποτελείται από είκοσι άτομα άνθρακα [83, 84]. Η σύνθεση των εικοσανοειδών εξαρτάται τη διαθεσιμότητα των πρόδρομων λιπαρών οξέων και από τη διαθεσιμότητα του υποστρώματος λιπαρών οξέων που απελευθερώνεται από τα φωσφολιπίδια.[85]

Εμπλέκονται στην ρύθμιση της έντασης και της διάρκειας της φλεγμονώδους αντιδράσης και συχνά έχουν αντίθετες δράσεις. Έτσι, το συνολικό φυσιολογικό (ή παθοφυσιολογικό) αποτέλεσμα θα εξαρτηθεί από την παρουσία κυττάρων, η φύση του ερεθίσματος, η χρονική στιγμή της παραγωγής εικοσανοειδών, τις συγκεντρώσεις των διαφόρων εικοσανοειδών που παράγονται, και η ευαισθησία των κυττάρων-στόχων και των ιστών στα εικοσανοειδών που παράγονται. Τα εικοσανοειδή αποτελούνται από τις προσταγλαδίνες, τα λευκοτριένια και τα θρομβοξανία.[61, 86]

Ο ρόλος των συγκεκριμένων ενώσεων στον οργανισμό είναι ιδιαίτερα σημαντικός.

- Οι προσταγλαδίνες) είναι βιοδραστικά λιπίδια που προέρχονται από το μεταβολισμό πολυακόρεστων λιπαρών οξέων της μεμβράνης και παίζουν σημαντικό ρόλο σε ένα αριθμό βιολογικών διεργασιών συμπεριλαμβανομένων της κυτταρικής διαίρεσης, ανοσοαποκρίσεων και της επούλωσης του τραύματος. Έχουν αντικρουόμενους ρόλους καθώς προκαλούν χαλάρωση (PGI_2) ή συστολή των μυϊκών ινών, αυξάνουν τη θερμοκρασία του οργανισμού (PGE_2) και προκαλούν πυρετό, φλεγμονή και πόνο.[86, 87]
- Τα λευκοτριένια εμπλέκονται στους μηχανισμούς του άσθματος και τις αλλεργίας, προκαλούν τη συστολή των λείων μυϊκών ινών των πνευμόνων και δρουν έτσι ώστε να παρατείνουν τη φλεγμονώδη απόκριση.
- Το TxA_2 θρομβοξανίο είναι προ-θρομβωτικός παράγοντας, παράγεται από τα αιμοπετάλια, τα ενεργοποιεί και επάγει τη συσσώρευσή τους.[86]

Αυξημένη κατανάλωση μακράς αλύσου ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, όπως το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA 20:5 ω-3) και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA 22:6 ω-3), έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες αναλογίες αυτών των λιπαρών οξέων στα φωσφολιπίδια φλεγμονωδών κυττάρων.

Συγκεκριμένα είτε χορηγούνται μέσω εντερικής ή παρεντερικής οδού, τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί να ακολουθήσουν μία από τις παρακάτω μεταβολικές οδούς.

1. Μπορεί να ενσωματωθούν στα τριγλυκερίδια που κυκλοφορούν σε λιποπρωτεΐνες ή αποθηκεύονται, κυρίως στον λιπώδη ιστό
2. Μπορεί να ενσωματωθούν στα φωσφολιπίδια που κυκλοφορούν στις λιποπρωτεΐνες ή να σχηματίσουν μέρος των κυτταρικών μεμβρανών
3. Μπορεί να κυκλοφορούν στο πλάσμα ως ελεύθερα (μη-εστεροποιημένα) λιπαρά οξέα, που ως επί το πλείστον συνδέονται με τη λευκοματίνη
4. Μπορεί να υποβληθούν σε οξείδωση για να σχηματίσουν υποστρώματα για τη σύνθεση του ATP.

Τόσο τα ω-3, όσο και ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως το αραχιδονικό οξύ στα φωσφολιπίδια της μεμβράνης επηρεάζουν τη ρευστότητα της μεμβράνης και είναι συνδεδεμένα με τη λειτουργία των πρωτεϊνών της μεμβράνης.[88]

Σε γενικές γραμμές το DHA είναι ένα σημαντικό δομικό συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών, ενώ το EPA είναι κυρίως ένα πρόδρομο μόριο των εικοσανοειδών και βρίσκεται κανονικά σε πολύ μικρότερη αφθονία στους ιστούς σε σύγκριση με το DHA. Επιπλέον αλληλομετατρέπονται μεταβολικά. [89]

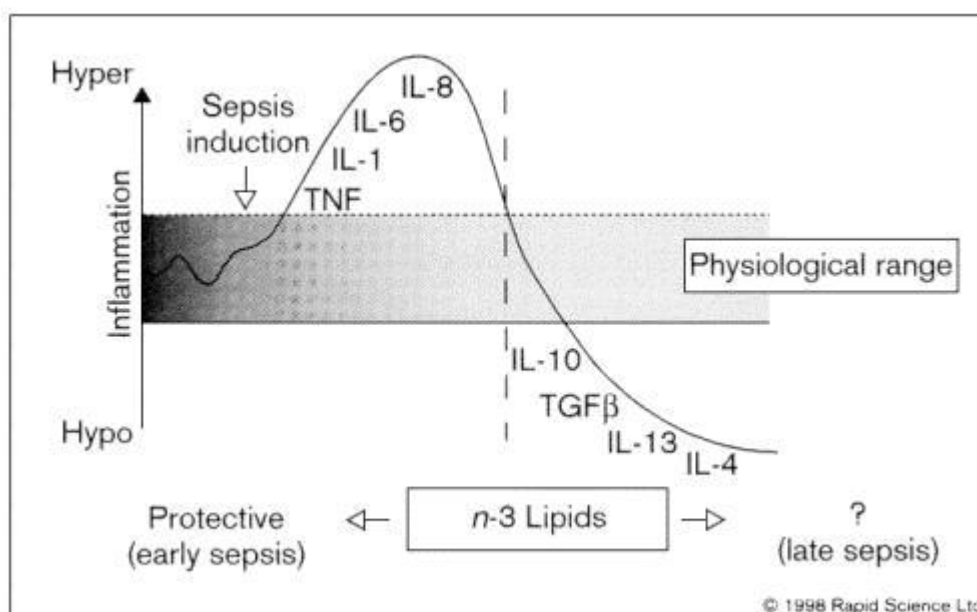
Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές λιπιδίων περιλαμβάνουν ενώσεις που προέρχονται από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA), όπως το αραχιδονικό οξύ (AA), μέσω των οδών της λιποξυγενάσης, κυκλοοξυγενάσης και του κυτοχρώματος P450 και περιλαμβάνουν εικοσανοειδή και τον παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων. Το ω-3 PUFA εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) μεταβολίζεται από τα ίδια ένζυμα, αλλά τα προϊόντα του διαθέτουν σημαντικά μειωμένες φλεγμονώδεις ιδιότητες. Επιπλέον, το EPA είναι προτιμότερο υπόστρωμα για την οδό της λιποξυγενάσης, σε σύγκριση με AA. [90]

Η ενσωμάτωση των EPA και DHA σε ανθρώπινα φλεγμονώδη κύτταρα λαμβάνει χώρα εν μέρει σε βάρος του αραχιδονικού οξέος. Το EPA μπορεί επίσης να ενεργήσει ως υπόστρωμα για τη COX και την 5-LOX, αυξάνοντας τα εικοσανοειδή με μια ελαφρώς διαφορετική δομή από αυτά που σχηματίζονται από το αραχιδονικό οξύ. Η λειτουργική σημασία αυτού του φαινομένου είναι ότι οι μεσολαβητές που σχηματίζονται από το EPA πιστεύεται ότι είναι λιγότερο ισχυροί από εκείνους που σχηματίζονται από το αραχιδονικό οξύ.

Τα ωμέγα-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA), είναι πρόδρομες ουσίες για μια σειρά βασικών μεσολαβητών της φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένης της 2-σειράς προσταγλανδινών (PG). Η PGE₂, είναι ένας μεταβολίτης του αραχιδονικού οξέος μετά από τη δράση της κυκλοοξυγενάσης (COX) και είναι ένας ισχυρός μεσολαβητής της φλεγμονής και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Συμπληρωματική χορήγηση ω-3 PUFA μειώνουν τις συγκεντρώσεις της 2-σειράς PG και να αυξήσει τη σύνθεση του 3-σειράς PG (π.χ., PGE₃), η οποία πιστεύεται ότι είναι λιγότερο φλεγμονώδης.[87]

Πρόσφατες μελέτες συνέκριναν τα αποτελέσματα της PGE₂ και της PGE₃ επί της παραγωγής των κυτταροκινών από κυτταρικές σειρές και από ανθρώπινα κύτταρα. Μελέτες ανέφεραν ότι PGE₃ ήταν ένας λιγότερο ισχυρός επαγωγέας της παραγωγής IL-6 από τα μακροφάγα. Ωστόσο, οι PGE₂ και PGE₃ είχαν ισοδύναμη ανασταλτική επιδράσεις στην παραγωγή του TNF-A-α και της IL-1.[91, 92]

Η ένταξη των ω-3 λιπαρών οξέων στη διατροφή μπορεί να καταστείλει την παραγωγή τόσο του TNF-A-α όσο και της IL-1β. Οι συνολικές συγκεντρώσεις των ω-3 PUFAs συσχετίστηκαν με χαμηλότερα επίπεδα προφλεγμονωδών δεικτών (IL-6, TNF-A-α, C-αντιδρώσας πρωτεΐνης) και υψηλότερες συγκεντρώσεις αντι-φλεγμονωδών δεικτών (IL-10, αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού-β). Το ιχθυέλαιο είναι πλούσια σε λιπαρά οξέα 20 και 22 ατόμων άνθρακα ω-3 λιπαρά οξέα, EPA και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA) και έχει αποδειχθεί ότι τα διαιτητικά συμπληρώματα ιχθυελαίου οδηγούν σε μειωμένη σύνθεση του TNF-A-α, IL-1β από τα μονοκύτταρα. Μελέτες έδειξαν ότι το AA και το EPA διεγείρουν την απελευθέρωση της IL-1 από τα κύτταρα U937.[71, 84, 93, 94]



Εικόνα

Διφασική ανταπόκριση κυτταροκινών στη σήψη: χρονοδιάγραμμα των λιπιδίων ενδοφλέβιας θεραπείας. IL, TGF, TNF- α (Mayer 1998)

Ο πιθανός τρόπος με τον οποίο θα μπορούσαν να ρυθμίζουν τα λιπίδια τις προφλεγμονώδεις κυταροκίνες είναι αλλάζοντας την σύσταση λιπαρών οξέων στην κυτταρική μεμβράνη κυρίως στα κύτταρα των αιμοπεταλίων, των ερυθροκυττάρων, των ουδετερόφιλων, των μονοκυττάρων και των κυττάρων του ήπατος. Ως συνέπεια των αλλαγών δύο αλληλένδετα φαινόμενα μπορεί να συμβούν, δηλαδή μεταβολή στη ρευστότητα της μεμβράνης και στα προϊόντα τα οποία προκύπτουν από την υδρόλυση των φωσφολιπιδίων της μεμβράνης.[72, 95]

Άλλη μία βασική αντι-φλεγμονώδης δράση των ω -3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων είναι η μεταβολή της έκφρασης φλεγμονωδών γονιδίων όπως του πυρηνικού παράγοντα κB (NF- κB) και του πολλαπλασιασμό των ενεργοποιημένων υποδοχέων του υπερόξυσωματος (PPARs). Ο NF- κB είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που παίζει σημαντικό ρόλο στα διάφορα φλεγμονώδη μονοπάτια σηματοδότησης. Ελέγχει διάφορες κυτοκίνες (π.χ., IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α), χημειοκίνες (π.χ., IL-8), μόρια προσκόλλησης και άλλους τελεστές ανοσοαπόκρισης. Τα ω -3 είναι γνωστό ότι αναστέλλουν την δραστηριότητα του (NF- κB) και συγκεκριμένα το EPA φαίνεται να μπλοκάρει την δραστηριότητα του NF- κB μέσω μείωσης της αποδόμησης της ανασταλτικής υπομονάδας του (NF- κB), I- κB , στα ανθρώπινα μονοκύτταρα. [75][71]

Ριζολβίνες/ Προτεκτίνες

Νέες μελέτες αποκάλυψαν μόρια που συμμετέχουν στην ανακούφιση της οξείας φλεγμονής και στην πρόληψη της έναρξης της χρόνιας. Πράγματι, ένας αριθμός ενδογενών λιπιδιακών μεσολαβητών είναι σε θέση να ενεργούν με αυτόν τον τρόπο, οδηγώντας στη μετάβαση από την αρχική προ-φλεγμονώδη δράση λιπιδιακών μεσολαβητών, δηλαδή λευκοτριενίων και προσταγλανδινών στις αντιφλεγμονώδεις δράσεις των ριζολβινών, των λιποξινών, των προτεκτινών και των μαρεζινών που ασκούν εξειδικευμένες δράσεις συμπεριλαμβανομένων της δέσμευσης ουδετεροφίλων, προωθώντας την πρόσληψη και την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων. Τελικά, μέσα από αυτές τις συνδυασμένες δράσεις αυτών των μεσολαβητών, η ανακούφιση της φλεγμονής έχει ολοκληρωθεί και η ομοιόσταση έχει επιτευχθεί.

Από τα ω-3 λιπαρά οξέα EPA και DHA σχηματίζεται η E-σειρά ρισολβινών (RvE1 και RvE2 προέρχονται από το EPA) καθώς και η D σειρά ρισολβινών (RvD1, RvD2, RvD3, RvD4, RvD5, RvD6) και οι νευροπροτεκτίνες/προτεκτίνες (NPD1/PD1) και οι μαρεζίνες από το DHA.[96-99]

Διαλύματα Παρεντερικής και Πρόωρα Νεογνά

Τα λιπίδια είναι ένα ζωτικής σημασίας συστατικό της ΠΔ και παρέχουν μια πηγή θερμίδων μη πρωτεϊνική και μη υδατανθρακική ενώ διατηρούν ακέραια τα συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών και εμποδίζουν την ανάπτυξη ανεπάρκειας απαραίτητων λιπαρών οξέων. Τα λιπιδικά γαλακτώματα παρέχουν 2 βασικά λιπαρά οξέα, το λινελαϊκό οξύ (LA) και α-λινολενικό οξύ (ALA) που θεωρούνται παραδοσιακά απαραίτητα λιπαρά οξέα.[100]

Χολόσταση

Πρόσφατα στοιχεία έχουν δείξει ότι τα λιπίδια συγκεντρώνονται διαφορετικά αναλόγως με την πορεία της χορήγησης. Τα εντερικά λιπίδια απορροφώνται από εντεροκίνες στη μορφή ενός μικυλλίου και πακετάρεται σε χυλομικρά για τελική απέκκριση στο συκώτι. Αυτά τα μόρια γρήγορα αποκτούν απολιποπρωτείνες από τις κυκλοφοριακές υψηλής συγκέντρωσης λιποπρωτείνες και μπορούν επακόλουθα να μεταβολιστούν στο ήπαρ.

Αν και η αιτιολογία της ηπατικής νόσου σχετιζόμενη με τη ΠΔ είναι πολυπαραγοντική, η ανάπτυξη της ηπατικής στεάτωσης πιστεύεται ότι είναι το πρώτο βήμα, και τα πρόσφατα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η σύνθεση του ενδοφλέβιου γαλακτώματος λιπιδίων που χορηγείται

με ΠΔ μπορεί συμβάλλει σε αυτή την ηπατική βλάβη. Μελέτες σε μοντέλα ζώων και κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα που προέρχονται από ιχθυέλαια μπορεί να συμβάλλουν στη πρόληψη ή/και στην ανακούφιση της ηπατικής βλάβης.[100]

Τα μόρια έγχυσης του Intralipid μιμούνται το μέγεθος και τη δομή των χυλομικρών αλλά διαφέρουν στο περιεχόμενο. Ο μηχανισμός κάθαρσης των ω-3 λιπαρών οξέων είναι άγνωστος αλλά φαίνεται αρκετά πολύ ανεξάρτητα από τα μονοπάτια που αναγνωρίζονται πιο πάνω.

Εγχύματα ω-3 λιπαρών οξέων βρέθηκαν να μειώνουν την εκ νέου λιπογένεση , προστατεύοντας ή ελαττώνοντας την απο παρεντερική διατροφή πρόκληση ηπατοστεάτωση σε ποντίκια, αρουραίους και χοιρίδια και να βελτιώνουν την σοβαρότητα της υψηλής σε λιπαρά δίαιτα που προκαλεί ηπατοστεάτωση στους αρουραίους. Όπως προαναφέρθηκε τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορούν να επέμβουν στο μονοπάτι της φλεγμονής του αραχιδονικού οξέος. Αυτά μπορούν να εκτοπίσουν το αραχιδονικό οξύ από τα αποθέματα των ιστών σε λιπαρά οξέα και έτσι μειώνουν το υπόστρωμα για ενζυμα σύνθεσης εικοσανοϊκού και επακολούθως τη φλεγμονή.

Βάση πειραμάτων σε μοντέλα ζώων, φαίνεται ότι τα εγχύματα ω-6 λιπαρών οξέων όπως το Intralipid δεν είναι καθαρά και συγκεντρωμένα παρόμοια με τα εντερικά χυλομικρά. Άρα αυτά τα λιπαρά οξέα αθροίζονται στο ήπαρ συνεπώς συμβάλλουν σε ένα λιπώδες ήπαρ παρά την προστασία για ανεπάρκεια λιπαρών οξέων. Επιπρόσθετη συνάθροιση λίπους καταλήγει επειδή δεν είναι τόσο αποτελεσματικό στον περιορισμό εκ νέου λιπογένεσης. Αυτή η στεάτωση, σύμφωνα με τις 2 θεωρίες της ηπατικής βλάβης, θα έκαναν το ήπαρ ευάλωτο στην οξειδωτική βλάβη. Με βάση μοντέλα ζώων, διαπιστώθηκε ότι τα διαλύματα ω-3 λιπαρών οξέων που προέρχονται από έλαια ψαριού ίσως παρεμποδίσουν την ανάπτυξη ηπατικής βλάβης διαμέσου αναστολής της εκ νέου λιπογένεσης, της μείωσης αραχιδονικού οξέος- προερχόμενο από φλεγμονώδους διαμεσολαβητές, παρεμποδίζοντας την ανεπάρκεια απαραίτητων λιπαρών οξέων,επαρκή ποσά εικοσιπεντανοϊκού οξέος και βελτιωμένη κάθαρση λιπιδίων στον ορό.

Τα ευεργετικά αποτελέσματα της υποκατάστασης των ω-6 με τα ω-3 σχείζονται με 3 κύριους μηχανισμούς : πρώτον η προσθήκη των ω-3 έχει ως συνέπεια τη βελτίωση της χολικής ροής. Δεύτερον τα ω-3 συντελούν στη μείωση της στεάτωσης. Και τελευταίο η προσθήκη των ω-3 μετακινεί το εικοσανοϊκό προφίλ προς μία λιγότερο φλεγμονώδη κατάσταση.

Επίδραση στη χολική ροή

Van aerde et al σύγκριναν τις τιμές της χολικής ροής των ω -6 με αυτών των ω -3 σε ένα νεογνό μοντέλο χοιρίδιο της PNALD . Ενώ οι τιμές της χολικής ροής ελαττώνονται στα χοιρίδια που λαμβάνουν ω -6, οι τιμές της χολικής ροής στα χοιρίδια που λαμβάνουν ω -3 είναι παρόμοιες με αυτά που λαμβάνουν γάλα στη θέση της παρεντερικής διατροφής. Ωστόσο, ενώ η φωσφολιπιδική ηπατοκυτταρική μεμβράνη εκφράζει τη συνιθισμένη πηγή λιπιδίων παρεντερικής σίτισης, η ακριβής αιτιολογία για την ελάττωση της χολικής ροής με λιπίδια σόγιας δεν μπορεί να διαπιστωθεί σε αυτή την έρευνα. Ωστόσο υπάρχει ένδειξη ότι τα ω -6 ίσως ελαττώνουν τη χολική ροή δια μέσου ενός διαμεσολαβητικό μηχανισμό της προσταγλανδίνης.

Επίδραση στη στεάτωση

Ω -6 έχουν εμπλακεί στην ανάπτυξη της ηπατικής στεάτωσης, η οποία είναι ένα από τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της PNALD . Ακόμη, χορήγηση λιπιδίων ψαριού έχει δείξει να ανατρέπει την ηπατική στεάτωση και στην ΠΔ και στη μη ΠΔ που βασίζεται σε μοντέλο ηπατικής στεάτωσης. Ένας αριθμός από μηχανισμούς έχει προταθεί για να εξηγήσει τη μείωση της στεάτωσης με τα ω -3 συμπεριλαμβάνοντας κινητοποίηση της υπεροξειδικής και μιτοχονδριακής β -οξειδωσης των λιπαρών οξέων που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της διαθεσιμότητας του μη εστεροποιημένων υποστρωμάτων λιπαρών οξέων για σύνθεση τριγλυκεριδίων και έκκριση. Υπάρχει επίσης ένδειξη ότι τα ω -3 συντελούν στη μείωση οξειδωτικού στρες με τη μείωση της δραστηριότητας της υπεροξειδικής δισμουτάσης και γλουταθειώνης υπεροξειδάσης. Είναι πιθανόν ότι η επίδραση των ω -3 στη μείωση της στεάτωσης είναι οφείλεται σε ένα συνδυασμό αυτών των μηχανισμών.

Ανοσορυθμιστικές επιδράσεις

Μαζί με την εναλλακτική απομάκρυνση ηπατικού λίπους και οξειδωτικού στρες , υπάρχει επίσης ένδειξη ότι τα ω -3 έχουν ανοσορυθμιστικές επιδράσεις που δρουν μαζί με το ήπαρ εξίσου, συστηματικά. Αυτό μεσολαβεί στο ήπαρ με τη μείωση σύνθεσης Αραχιδονικού οξέος ως αποτέλεσμα του άμεσου ανταγωνισμού με τα ω -3, για ένζυμα που χρησιμοποιούνται για αποκορεσμό και επιμήκυνση του λινολειακού οξέος (το κύριο πρόδρομο του αραχιδονικού οξέος). Συστηματικά τα ω -3 έχουν αντιφλεγμονώδης επιδράσεις με το να αυξάνουν την αναλογία ω -3 προς ω -6 στη φωσφολιπιδική μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Τέτοια

φωσφολιπίδια διαμορφώνουν το υπόστρωμα για σωματική/συστηματική παραγωγή εικοσανοειδών, με μεσολαβητές που προκύπτουν από ω-6 (θρομβοξανή A2, λευκοτριένη B4 C4 D4, προσταγλανδίνη D2 E2 F2, προστακυκλίνη I2) έχοντας πρωταρχική προφλεγμονώδη επίδραση ενώ αυτών που προκύπτουν από ω-3 (θρομβοξανή A3 λευκοτριένη B5 C5 D5 ,προσταγλανδίνη D3 E3 F3, προστακυκλίνη I3) είναι λιγότερο ισχυροί και έτσι έχουν μειωμένη φλεγμονώδη δραστηριότητα. Τα αποτελέσματα αυτής της μετακίνησης στο προφίλ των εικοσανοειδών είναι η μείωση κυκλοφοριακά επίπεδα των προφλεγμονωδών μεσολαβητών συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF) , ιντερλευκίνη 1,2,6 και TNF-A-a . Η βέλτιστη αναλογία η6:η3 για ανοσορύθμιση είναι 1:1 και 4:1.

Δεν υπάρχουν εξειδικευμένες έρευνες σε βρέφη με αναφορά στο προφίλ εικοσανοειδών με χορήγηση ω-3 , ωστόσο, τέτοιες μελέτες είναι ιδιαίτερα σχετικές με βρέφη με σύνδρομο βραχέος εντέρου(SBS). SBS βρέθηκε να είναι μια προφλεγμονώδη κατάσταση, με αυξανόμενα επίπεδα προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών . Ο ακριβής ρόλος της ενίσχυσης της φλεγμονώδους κατάστασης στην πρόοδο της PNALD καθώς η εντερική προσαρμογή είναι αδιευκρίνιστη, αλλά είναι ενδιαφέρον να υποθέσουμε ότι με το να εναλλάξουμε την ισορροπία των αντιφλεγμονωδών έναντι των προφλεγμονωδών στα κυτοκινικά προφίλ, ω-3 ίσως έχουν μία μεσολάβηση σε αυτήν την κατάσταση.Τέτοιοι μεσολαβητές ίσως βελτιώσουν την πρόοδο της ηπατικής ασθένειας με εξάπλωση της ηπατίτιδας και επακόλουθη ίνωση σε απάντηση της αρχικής χολόστασης και της στεατικής προσβολής. Διαμόρφωσης μιας φλεγμονώδους κατάστασης μπορεί να ενοχοποιείται για την εντερική προσαρμογή σε ασθενείς που έχουν μια φλεγμονώδη αιτιολογία για το SBS έχοντας ένα γενικά φτωχό διατροφικό αποτέλεσμα. Επίσης, ενδείξεις σε ζώα προτείνουν ότι η μεταφορά εντερικής διατροφικής μετακίνησης στους μικρούς αρουραίους έχει βελτιωθεί με δίαιτα που περιέχει και ω-6 και ω-3.

Τα αποτελέσματά μας προτείνουν ότι έγχυμα από έλαιο ψαριού ίσως αναστρέφουν την PNALD όταν χρησιμοποιούνται στη θέση των συνιθισμένων εγχυμάτων σογιελαίων . Το πειραματικό συμπλήρωμα από έλαιο ψαριού ίσως ανατρέψει τη PNALD όπως μετρήθηκε από τη μείωση της άμεσης χολερυθρίνης , περισσότερο συχνά και περισσότερο γρήγορα από ότι το συγκρινόμενο συμπλήρωμα σογιελαίου. Προηγούμενα πειράματα προτείνουν ότι στις περισσότερες περιπτώσεις, αναστροφή της χολόστασης μπορεί μόνο να συμβεί μετά από διακοπή της ΠΔ και η ολική ΕΔ εγκατασταθεί.

Η αιτιολογία της PNALD ίσως είναι αποτέλεσμα των εγχυμάτων σογιελαίου, δευτερευόντως των προφλεγμονωδών μεταβολιτών των ω-6 που ταιριάζει με μια μειωμένη ηπατική κάθαρση των παρεντερικών λιπιδίων.

Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία

Αν και ο ρόλος των αντιοξειδωτικών στην πρόληψη ΒΠΔ δεν είναι πλήρως ξεκαθαρισμένος, οι αντι-φλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες από τα νεότερα διαλύματα παρεντερικής διατροφής εμπλουτισμένα σε MCTs/ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μπορούν να παίξουν ένα σημαντικό ρόλο καθώς αποτελέσματα μελετών έδειξαν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα που χορηγούνται σε πρόωρα βρέφη που λαμβάνουν παρεντερική διατροφή συνδέονται με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΒΠΔ. [16, 17]

Ειδικό Μέρος

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανάδειξη της ευεργετικής δράσης παρεντερικού γαλακτώματος πλούσιο σε ω-3, σε πρόωρα νεογνά, μέσω παρουσίασης της διαδικασίας προσδιορισμού και των αποτελεσμάτων που πρόέκυψαν, για τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών TNF-A-α, IL-6, IL-8 στον ορό πρόωρων νεογνών από τη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Νεογνών.

Επίσης παρουσιάζονται και αναλύονται τα αποτελέσματα των μετρήσεων λιπαρών οξέων στον ορό των πρόωρων νεογνών και η συσχέτιση τους με τις παραπάνω κυτταροκίνες, τη φλεγμονή και τον κίνδυνο εμφάνισης ΒΠΔ.

Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκαν επιπλέον μετρήσεις των επιπέδων της α-τοκοφερόλης και αξιολογήθηκε η αντιοξειδωτική της δράση στη φλεγμονή, για τα οποία όμως δεν θα γίνει αναφορά στην παρούσα εργασία.

Μεθοδολογία

Χαρακτηριστικά του Δείγματος

Η μελέτη διεξήχθη στο μαιευτικό νοσοκομείο Ιασώ από το Σεπτέμβριο του 2012 μέχρι τον Ιούνιο του 2013, και η πειραματική διαδικασία πήρε έγκριση από το επιστημονικό συμβούλιο του Νοσοκομείου.

Συνολικά έλαβαν μέρος 60 πρόωρα νεογνά και των δυο φύλων τα οποία χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες: Ομάδα ελέγχου(ομάδα intra) και Ομάδα παρέμβασης (ομάδα smof).

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο σχεδιασμού της έρευνας, τα πρόωρα νεογνά που συμμετείχαν στη μελέτη θα έπρεπε να πληρούν τα παρακάτω κριτήρια εισαγωγής:

1. Ηλικία κύησης $< 32^{+0}$ εβδομάδες
2. Όλα τα νεογνά με διάρκεια συνεχόμενης χορήγησης παρεντερικής σίτισης > 7 ημερών
3. Αποκλειστική μέθοδος σίτισης η παρεντερική διατροφή (ή να παρέχεται μέσω παρεντερικής διατροφής τουλάχιστον το 80% των συνολικών ενεργειακών αναγκών για τις 7 πρώτες ημέρες ζωής).

Από τη μελέτη αποκλειστήκαν τα νεογνά με πρωτοπαθής παθήσεις του ήπατος ή των χοληφόρων.

Παρεντερική Διατροφή

Όλα τα νεογνά έλαβαν παρεντερική διατροφή ανάλογα με τις ανάγκες τους για τουλάχιστον 7 συνεχόμενες ημέρες. Για τη διαμόρφωση της σύστασης της παρεντερικής διατροφής των νεογνών λήφθηκαν υπόψη πολλοί διαφορετικοί παράγοντες που επηρεάζουν τις ανάγκες τους όπως το βάρος, η ηλικία κύησης, η κλινική κατάσταση του νεογνού, οι περιβαλλοντικές συνθήκες όπως ο τύπος της θερμοκοιτίδας, η φωτοθεραπεία κ.α.

Στο μαιευτήριο Ιασώ υπάρχουν ειδικά πρωτόκολλα παρεντερικής σίτισης ανάλογα με την ηλικία κύησης του νεογνού. Όλα τα νεογνά τράφηκαν ανάλογα με τις ανάγκες τους ανάλογα με τα πρωτόκολλα με μόνη διαφοροποίηση τη σύσταση του γαλακτώματος των λιπιδίων. Συγκεκριμένα η ομάδα ελέγχου έλαβε το Intralipid 20% Fresenius Kabi και η ομάδα παρέμβασης το Smoflipid Fresenius Kabi.

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η σύνθεση των δύο διαλυμάτων σύμφωνα με την κατασκευάστρια εταιρεία.[101]

Σύνθεση	Intralipid 20%	Smoflipid
Πηγή λίπους (%w/v)	20% σογιέλαιο	30% σογιέλαιο 30% MCT 25% ελαιόλαδο 15% ιχθυέλαιο
Αναλογία ω-6/ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων	7:1	2,5:1
Περιεκτικότητα σε λίπος (g/L)	200	200
Μοριακό Βάρος	865	732
Φωσφολιπίδια(g/L)	12	12
Γλυκερόλη	22,5	25
pH	8	8
Ωσμωτικότητα (mOsmol/L)	350	380
Ενέργεια (Kcal/L)	2000	2000
Α-τοκοφερόλη (mg/L)	13	200
Καπρυλικό (C 8:0)	-	16,3
Καπρικό (C 10:0)	-	11,4
Παλμιτικό (C 16:0)	11	9,2
Στεατικό (C 18:0)	4	2,7
Ελαϊκό (C 18:1 ω-9)	24	27,8
Λινελαϊκό (C 18:2 ω-6)	53	18,7
Αραχιδονικό (C 20:4 ω-6)	0,1	0,5
α-Λινολενικό (C 18:3 ω-3)	8	2,4
Εικοσαπεντανοϊκό (C 20:5 ω-3)	-	2,4
Εικοσιδιεξανοϊκό (C 22:6 ω-3)	-	2,2
Άλλα λιπαρά οξέα	-	6,4

Πίνακας

Ποσοστά των λιπαρών οξέων (wt/wt), οι μέσες τιμές.

Επίσης και στις 2 ομάδες χορηγήθηκαν παρεντερικά τα εξής συμπληρώματα βιταμινών:

1. VITALIPID INFANT: Αποτελεί ιδιοσκεύασμα της εταιρείας Fresenius Kabi και αποτελεί πηγή λιποδιαλυτών βιταμινών με την εξής σύσταση: Ρετινόλη 69 μg (230 IU)/ml, εργοκαλσιφερόλη 1.0 μg (40 IU)/ml, DL-a-τοκοφερόλη 0.64mg (0,7IU)/ml, φυτομεναδιόνη 20 μg /ml.

2. SOLUVIT: Αποτελεί ιδιοσκευάσματα της εταιρείας Fresenius Kabi και αποτελεί πηγή υδατοδιαλυτών βιταμινών με την εξής σύσταση: Θειαμίνη 3,1mg, Ριβοφλαβίνη 3,6mg, Νικοτιναμίδιο 40mg, Παντοθενικό οξύ 15mg, Ασκορβικό οξύ 100mg, Βιοτίνη 60 μg , Φυλλικό οξύ 5.0 μg , Κυανοκοβαλαμίνη 5.0 μg .

Αιμοληψία και συλλογή δειγμάτων

Η αιμοληψία πραγματοποιήθηκε την 0, 15, 30 ημέρα ζωής και για κάθε 15 ημέρες ως την έξοδο. Ως ημέρα 0 θεωρούμε την πρώτη ημέρα ζωής που ξεκίνησε η χορήγηση της παρεντερικής διατροφής.

Η συλλογή των δειγμάτων ήταν σχεδιασμένη βάσει των οδηγιών του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.

Αρχικά το κάθε δείγμα φυγοκεντρήθηκε στις 3000 στροφές/λεπτό για να συλλεχθεί ο ορός. Ωστόσο εξαιτίας σφάλματος αντί να απομονωθεί το υπερκείμενο με πιπέτα PAUSTER και να αποθηκευτεί στους -80°C , καταψύχθηκαν ολόκληρα τα φυγοκεντρημένα δείγματα και παρακάμφθηκε το στάδιο της απομόνωσης.

Με σκοπό να διορθωθεί το συγκεκριμένο σφάλμα, τα δείγματα μεταφέρθηκαν στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο μέσα σε κουτιά από φελιζολ και αφού τα δείγματα ήλθαν σε θερμοκρασία δωματίου φυγοκεντρήθηκαν για 10 λεπτά στα 10.000rpm και απομονώθηκε ο ορός με κατάλληλες κωδικοποιήσεις.

Στη συνέχεια ο ορός που απομονώθηκε, αποθηκεύτηκε στους -40°C για να χρησιμοποιηθεί στις μετρήσεις που ακολούθησαν για τον προσδιορισμό των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτταροκινών TNF-A- α , IL-6, IL-8 με τη μέθοδο ELISA.

Μέθοδος ELISA

Αντιδραστήρια- Όργανα

- Εξειδικευμένο ELISA kit για τη μέτρηση του TNF-A-a (high sensitivity) το οποίο περιλαμβάνει τα εξής διαλύματα:
 - Wash Buffer(Διάλυμα Πλύσης)
 - Substrate Solution (Διάλυμα με NADPH και σταθεροποιητές)
 - Amplifier Solution (Διάλυμα Ενισχυτής της Αντίδρασης)
 - Calibrator(Τυφλό)
 - Standards(Πρότυπα Διαλύματα)
- Ειδικό κάλυμμα για το plate
- Πιπέτες και tips (200μL)
- Πολυκάναλη πιπέτα (20-200μL)
- Απιονισμένο νερό
- Φωτόμετρο ELISA (ELISA reader)

Αρχή της Μεθόδου

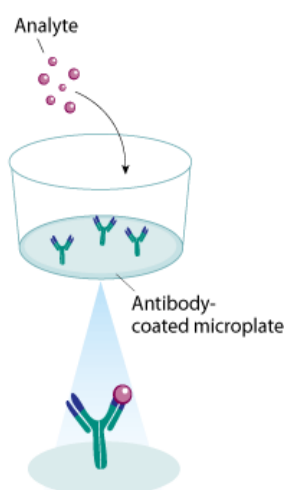
Ο TNF-A-a και οι IL-6, IL-8 προσδένονται αρχικά σε μονοκλωνικά αντισώματα anti-TNF-A-a κτλ ενώ στη συνέχεια για τον ανοσοπροσδιορισμό προστίθεται πολυκλωνικό αντίσωμα ανιχνευτής του προσδεδεμένου TNF-A-a κτλ στο μονοκλωνικό αντίσωμα. Μετά από πλύσιμο για την απομάκρυνση άλλων πρωτεϊνών, προστίθεται υπόστρωμα και λαμβάνει χώρα χρωματομετρική αντίδραση. Το προϊόν της αντίδρασης απορροφά στα 450nm.

Αναλυτική Πορεία Για τον TNF-α

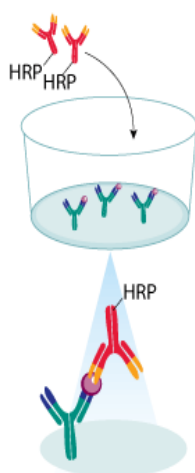
Τα επίπεδα του TNF-A-a μετρώνται σε ELISA φωτόμετρο με χρήση εξειδικευμένου sandwich kit και σύμφωνα με το πρωτόκολλο της κατασκευάστριας εταιρείας. Αρχικά προετοιμάζονται τα αντιδραστήρια που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν στο αρχικό στάδιο, τα δείγματα και τα πρότυπα σύμφωνα με τις οδηγίες. Στις αντίστοιχες θέσεις στο plate προστίθεται αρχικά 50μL διαλύτη (Assay Diluent RD1F) και 200μL control, standard ή δείγματος. Επωάζουμε για 3h σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί απομάκρυνση του υπερκείμενου και ξέπλυμα με το διάλυμα πλύσης 6 φορές. Μετά το τελευταίο ξέπλυμα απομακρύνεται κάθε ίχνος υγρασίας και

προστίθενται 200μL του πολυκλωνικού αντισώματος. Ακολουθεί επώαση για 2 h σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το τέλος της επώασης απομακρύνεται πάλι το υπερκείμενο και ξεπλένεται με διάλυμα πλύσης για 6 φορές. Απομακρύνεται κάθε ίχνος υγρασίας και προστίθενται 50μL από το Substrate Solution. Επώάζονται για άλλα 60 min σε θερμοκρασία δωματίου. Χωρίς να ξεπλυθεί το plate προστίθενται 50μL από το Amplifier Solution και επώάζονται για άλλα 30 min σε θερμοκρασία δωματίου. Στο τέλος προστίθενται 50μL διαλύματος τερματισμού της αντίδρασης και μετράται η απορρόφηση στα 490nm. Για την έκφραση των αποτελεσμάτων σε pg/mL, κατασκευάζεται πρότυπη καμπύλη αναφοράς.

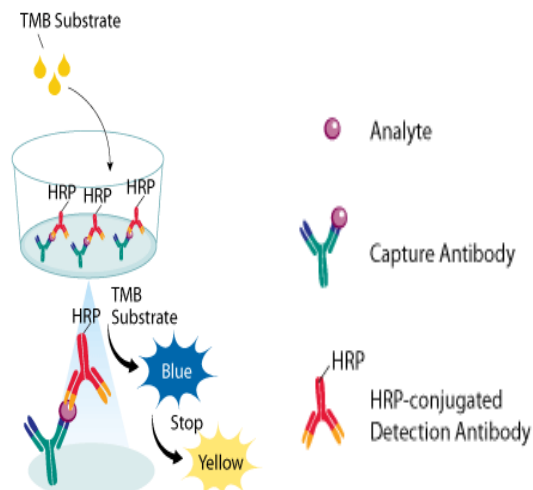
Στάδιο 1



Στάδιο 2



Στάδιο 3

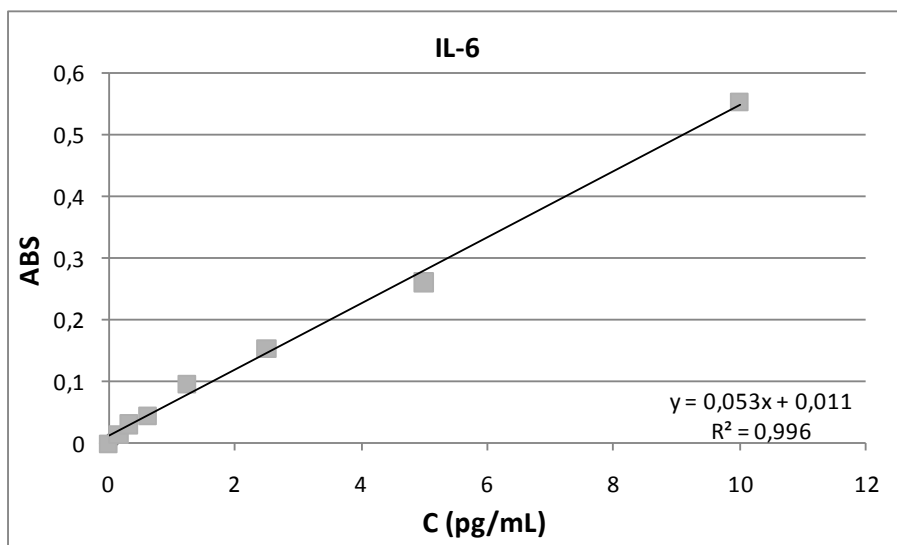
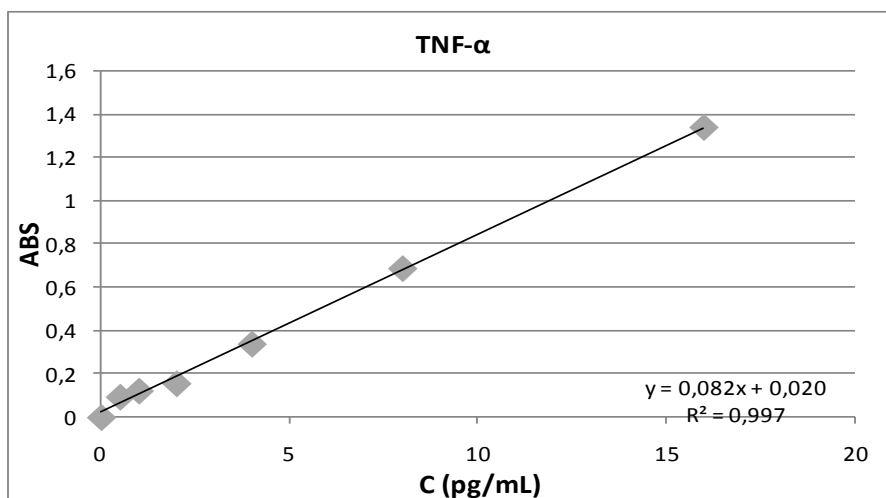


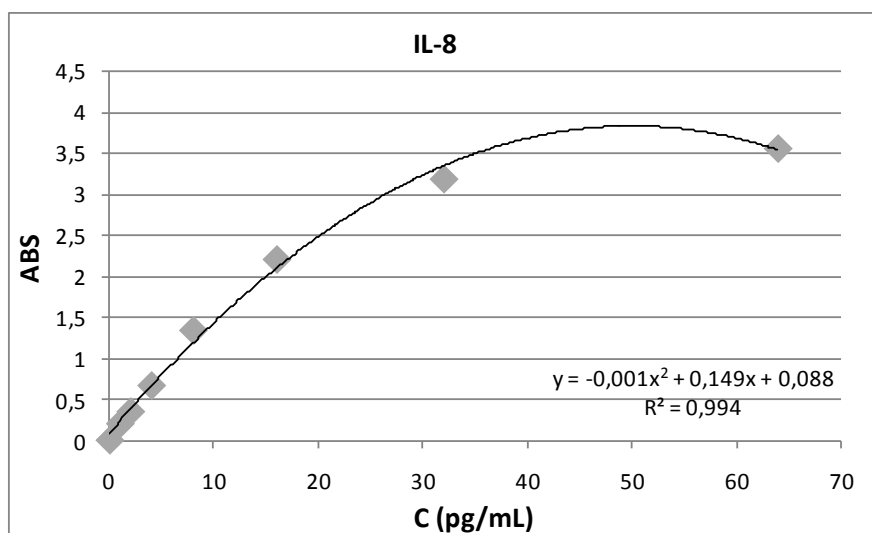
Σχηματική αναπαράσταση των σταδίων που λαμβάνουν χώρα για τη μέτρηση των προφλεγμονωδών παραγόντων.

ΠΡΟΤΥΠΕΣ ΚΑΜΠΥΛΕΣ

Για την καμπύλη αναφοράς γίνονται διαδοχικές αραιώσεις με ρυθμιστικό διάλυμα από μητρικό διάλυμα TNF-A-a (2000 pg/mL). Ακολουθείται η διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Οι μετρήσεις χρησιμοποιούνται για το σχεδιασμό διαγράμματος $\psi = f(x)$, όπου x η συγκέντρωση της TNF-A-a σε pg/mL και ψ η απορρόφηση στα 490nm, όπως φαίνεται στο Γράφημα.

Με παρόμοιο τρόπο μετρήθηκαν και οι συγκεντρώσεις των κυτταροκίνων IL-6, IL-8.



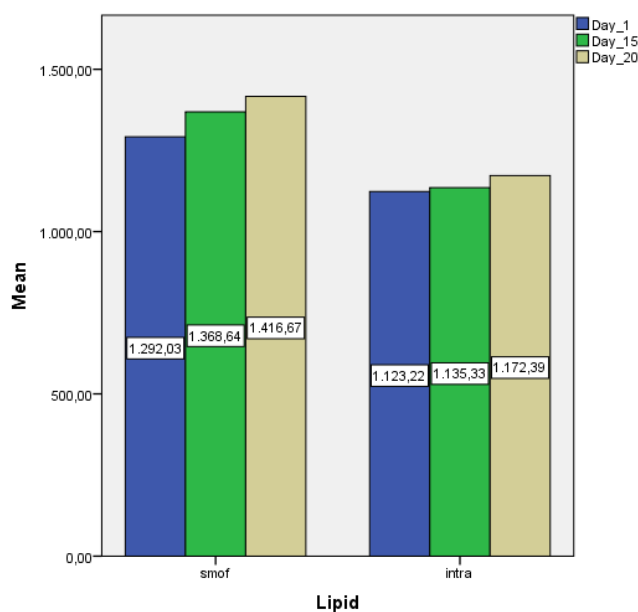


Στατιστική Ανάλυση

Χαρακτηριστικά Δείγματος

Ομάδα	Φύλο	Μέση Ηλικία Κύησης (εβδομάδες)	Μέσο Βάρος Γέννησης (γραμμάρια)	Μέσο Βάρος την 15 ημέρα ζωής (γραμμάρια)	Μέσο Βάρος την 20η ημέρα ΠΔ (γραμμάρια)	Μέση Διάρκεια Παρεντερικής (ημέρες)	Μέση Πρόσληψη λίπους (g/ημέρα)
Smof	12Κορίτσια 18 Αγόρια	29	1320±383	1368 ±304	1438±301 +8,9%	25	3
Intra	13Κορίτσια 17 Αγόρια	29	1136±495	1135 ±487	1172±597 +6,25%	30	3,27

Ομάδα	Αριθμός Παιδιών που έλαβαν ΠΔ την 15 ημέρα ζωής	Αριθμός Παιδιών που έλαβαν ΠΔ την 30 ημέρα ζωής	Μ.Ο. g λιπιδίων την 15 ημέρα ζωής	Μ.Ο. g λιπιδίων την 30 ημέρα ζωής
Smof	25	10	2,576	2,64
Intra	20	11	2,605	3,081



Αποτελέσματα Μετρήσεων Λιπαρών Οξέων

Τα δεδομένα περάστηκαν στο στατιστικό πρόγραμμα με την εξής κωδικοποίηση. Ο αριθμός 1 συμβόλιζε την ομάδα ελέγχου (intra) και το 0 την ομάδα παρέμβασης (smof). Για κάθε ομάδα υπήρχαν δεδομένα για 3 διαφορετικές χρονικές στιγμές, την 1η, την 15η και την 30η ημέρα ζωής.

Αιτίες εισαγωγής των νεογνών σε θερμοκοιτίδα ήταν οι παρακάτω και στις δύο ομάδες:

- Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (Η κυριότερη αιτία και στις δύο ομάδες)
- Δίδυμες κυήσεις
- Αργή εμβρυική ανάπτυξη, IUGR
- Διαβητική Μητέρα
- Αιμορραγία Πλακούντα
- Σύνδρομο Υαλοειδούς
- Σύνδρομο Down
- Παροδική Ταχύπνοια
- Ελλειποβαρές Νεογνό

Στατιστική Επεξεργασία

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πρόγραμμα IBM SPSS 21.

Για να επιλεγούν τα κατάλληλα στατιστικά κριτήρια για συσχετίσεις εφαρμόστηκε έλεγχος κανονικότητας μέσω του Sample Kolmogorov-Smirnov Test.

Για την ομάδα ελέγχου οι κατανομές των μεταβλητών είναι κανονικές. Συγκεκριμένα το Asymp. Sig. (2-tailed) είναι μεγαλύτερο από το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $\alpha > 0,05$ συνεπώς δεν απορρίπτουμε την μηδενική υπόθεση (H_0) που θεωρεί ότι ισχύει η κανονική κατανομή.

Για την ομάδα παρέμβασης η κανονική κατανομή δεν ισχύει για το ω -3 λιπαρό οξύ EPA για το οποίο απορρίπτεται η H_0 . Στις υπόλοιπες μεταβλητές ισχύει η κανονική κατανομή.

Για τα λιπαρά οξέα DHA, EPA και αραχιδονικό οξύ πραγματοποιήθηκαν εσωτερικές συγκρίσεις μεταξύ των διαφορετικών χρονικών στιγμών σε κάθε ομάδα της μελέτης με τον στατιστικό έλεγχο Repeated Measures Anova.

Συγκεκριμένα για το EPA στην ομάδα smof έχουμε τα εξής δεδομένα:

Επειδή η μεταβολή της συγκέντρωσης του EPA για την ομάδα παρέμβασης δεν ακολουθεί την κανονική κατανομή πραγματοποιήθηκε ο στατιστικός έλεγχος Wilcoxon Signed Ranks για να εξακριβωθεί αν μεταβάλλονται στατιστικά σημαντικά οι συγκεντρώσεις στα 3 χρονικά διαστήματα της μελέτης.

Μια Wilcoxon signed-rank δοκιμή έδειξε ότι η χορήγηση του εμπλουτισμένου με ιχθυέλαια smof lipid σε πρόωρα νεογνά οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης του EPA από την 1 στην 15 ημέρα ζωής ($Z = -4,211, p = 0,000$) και από την 1 στη 30 ($Z = -3,321, p = 0,001$) χωρίς να είναι στατιστικά σημαντική η μεταβολή της συγκέντρωσης του EPA από την 15 στην 30 ημέρα ζωής ($Z = -1,449, p = 0,147$) ορίζοντας ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας το $\alpha < 0,05$.

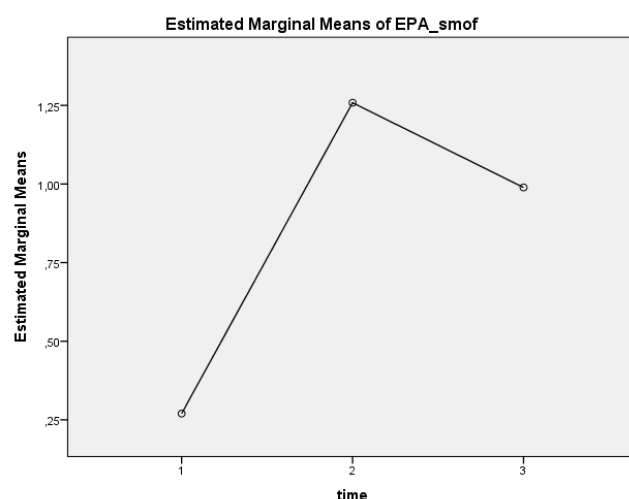
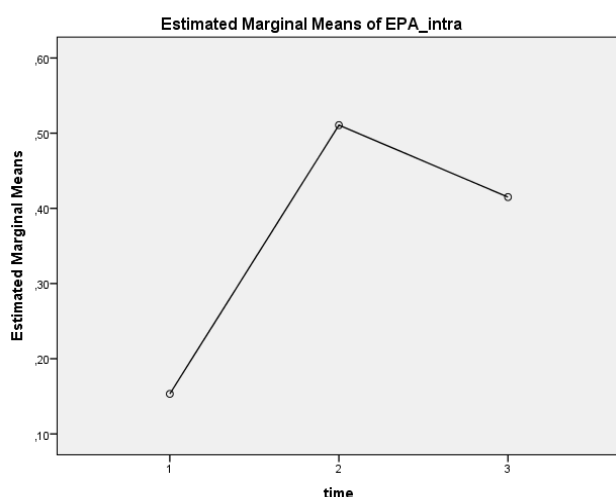
Μελετώντας το EPA λιπαρό οξύ στην ομάδα ελέγχου μπορεί να εφαρμοστεί η δοκιμή Repeated Measures Annona.

Το Mauchly Test της σφαιρικότητας ανέφερε ότι η υπόθεση της σφαιρικότητας είχε παραβιαστεί, $\chi^2 = 12,407, p = .002$. Άρα οι συγκεντρώσεις του EPA διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στα 3 χρονικά διαστήματα.

Test Statistics ^a	
	Day_15 - Day_30
Z	-1,449 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,147

Test Statistics ^a	
	Day_15 - Day_0
Z	-4,211 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000

Test Statistics ^a	
	Day_0 - Day_30
Z	-3,321 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001



Descriptive Statistics EPA INTPA

	Mean	Std. Deviation	N
Day_1	,1532	,10907	28
Day_15	,5107	,27312	28
Day_30	,4150	,15235	28

Descriptive Statistics EPA SMOF

	Mean	Std. Deviation	N
Day_0	,2700	,36200	19
Day_15	1,2584	,50070	19
Day_30	,9889	,77322	19

Συμπεράσματα:

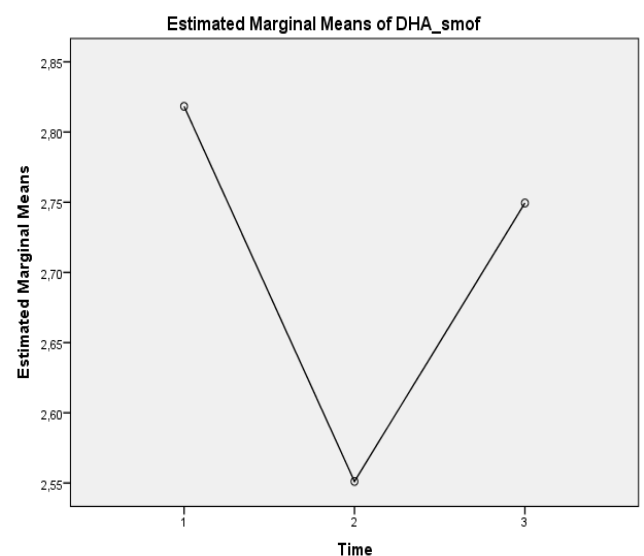
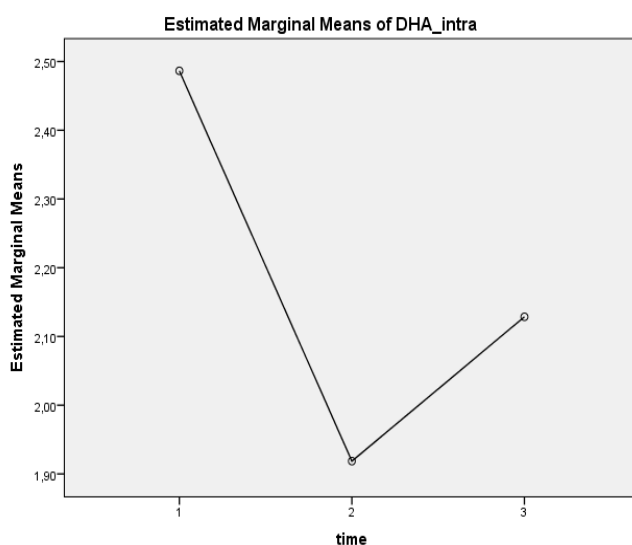
Παρατηρώντας τους μέσους όρους των 2 ομάδων και τις 3 ημέρες παρατηρείται ότι το EPA είναι αυξημένο και στις 3 ημέρες στην ομάδα παρέμβασης.

Και στις 2 ομάδες τα μέγιστα επίπεδα παρατηρήθηκαν την 15η ημέρα και μετά μειώνονται αλλά η πτώση στην ομάδα παρέμβασης ήταν αρκετά περισσότερο απότομη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Για το λιπαρό οξύ DHA πραγματοποιήθηκε η ίδια στατιστική ανάλυση και για τις 2 ομάδες της μελέτης.

Το Mauchly Test της σφαιρικότητας ανέφερε ότι η υπόθεση της σφαιρικότητας δεν είχε παραβιαστεί, $\chi^2(2) = 4,396$, $p = .111$.

Από τον παραπάνω έλεγχο φαίνεται ότι η προϋπόθεση της σφαιρικότητας δεν έχει παραβιαστεί άρα θα χρησιμοποιηθεί Greenhouse-Geisser που διορθώνει τα διαστήματα ελευθερίας κριτήριο το οποίο δεν είναι στατιστικά σημαντικό και άρα δεν επιβεβαιώνεται η στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 3 χρονικών ομάδων.



Descriptive Statistics DHA SMOF

	Mean	Std. Deviation	N
Day_1	2,8183	,58050	18
Day_15	2,5511	,31602	18
Day_30	2,7494	,60272	18

Descriptive Statistics DHA INTPA

	Mean	Std. Deviation	N
Day_1	2,4864	,58931	28
Day_15	1,9186	,31975	28
Day_30	2,1286	,40177	28

Συμπεράσματα:

Συμπερασματικά οι μέσοι όροι του λιπαρού οξέος DHA είναι εμφανώς υψηλότεροι στην ομάδα παρέμβασης. Και στις 2 ομάδες τα ελάχιστα επίπεδα του λιπαρού οξέος μετρήθηκαν την 15 ημέρα ζωής.

Για το αραχιδονικό οξύ προέκυψαν τα εξής συμπεράσματα:

Για την ομάδα παρέμβασης

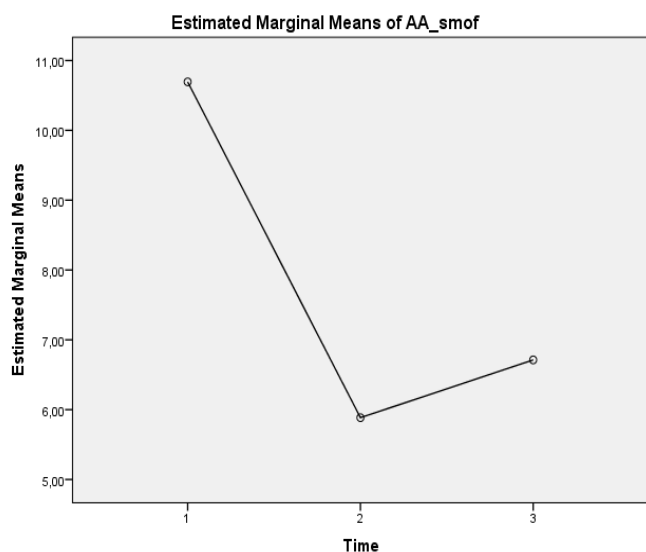
Το Mauchly Test της σφαιρικότητας ανέφερε ότι η υπόθεση της σφαιρικότητας δεν είχε παραβιαστεί, $\chi^2 (2) = 1,729$, $p = .421$.

Από τον παραπάνω έλεγχο φαίνεται ότι η προϋπόθεση της σφαιρικότητας δεν έχει παραβιαστεί άρα θα χρησιμοποιηθεί Greenhouse-Geisser που διορθώνει τα διαστήματα ελευθερίας κριτήριο το οποίο είναι στατιστικά σημαντικό και άρα επιβεβαιώνεται η στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 3 χρονικών διαστημάτων.

Για την ομάδα ελέγχου:

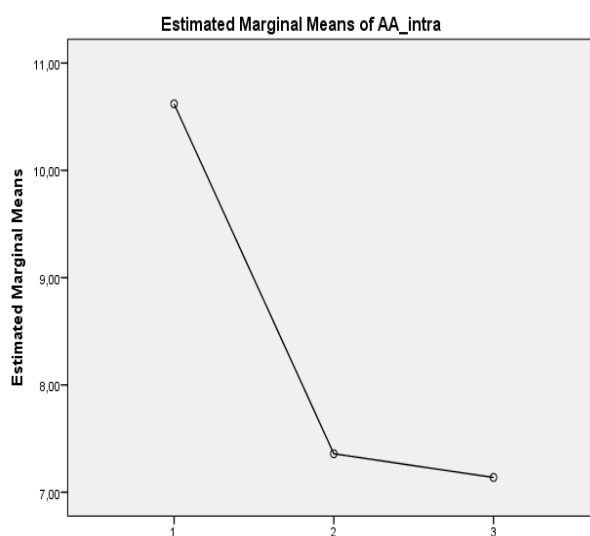
Το Mauchly Test της σφαιρικότητας ανέφερε ότι η υπόθεση της σφαιρικότητας είχε παραβιαστεί, $\chi^2 (2) = 14,627$, $p = .001$. Άρα οι συγκεντρώσεις του AA διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στα 3 χρονικά διαστήματα.

Συγκεκριμένα είναι στατιστικά σημαντική η μείωση της συγκέντρωσης από την 1 στη 15 και στη 30 ημέρα ζωής ($p = .000$).



Descriptive Statistics AA ΣΜΟΦ

	Mean	Std. Deviation	N
Day_1	10,6947	2,60699	19
Day_15	5,8853	,94317	19
Day_30	6,7126	1,75243	19



Descriptive Statistics AA INTPA

	Mean	Std. Deviation	N
Day_1	10,6200	2,33588	28
Day_15	7,3589	,96686	28
Day_30	7,1379	,81759	28

Στην ομάδα παρέμβασης παρατηρείται μείωση των επιπέδων του αραχιδονικού οξέος την ημέρα 15 και μετά μία μικρή αύξηση που είναι μη στατιστικά σημαντική. Στην ομάδα ελέγχου παρουσιάζει στατιστικά σημαντική σταδιακή μείωση από την 15η ημέρα στην 30η.

Έλεγχος μεταξύ των ομάδων ελέγχου και παρέμβασης για τα λιπαρά οξέα

Για τον έλεγχο της πιθανής συσχέτισης των επιπέδων των λιπαρών οξέων με το είδος- τη σύσταση του λιπιδιακού διαλύματος στις 2 ομάδες εφαρμόστηκε στατιστικό κριτήριο t-test του Student σε όσες παραμέτρους ακολουθούσαν την κανονική κατανομή.

Επειδή το EPA και το AA δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή εφαρμόστηκε ο στατιστικός έλεγχος Mann-Whitney U για να ελεγχτεί η διαφορά του EPA και του AA στις 2 ομάδες της μελέτης.

Η μηδενική υπόθεση απορρίπτεται άρα τα επίπεδα του EPA διαφέρουν στατιστικά σημαντικά στις 2 ομάδες ($p=.000$).

Ορίζοντας το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $\alpha < 0,05$ παρατηρούμε ότι για το λιπαρό οξύ DHA αλλά και γενικά για το σύνολο των ω -3 και ω -6 λιπαρών οξέων απορρίπτεται η H_0 και υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά των επιπέδων τους μεταξύ των 2 ομάδων με την ομάδα παρέμβασης να έχει μεγαλύτερα επίπεδα των EPA και DHA αλλά και γενικά για το σύνολο των ω -3 και χαμηλότερα επίπεδα ω -6. Για το αραχιδονικό οξύ η H_0 δεν απορρίπτεται άρα οι δύο ομάδες δεν έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά.

Αυτή η μελέτη διαπίστωσε ότι η ομάδα παρέμβασης είχε στατιστικά υψηλότερες συγκεντρώσεις DHA, ω -3, ω -6 στο τέλος χορήγησης του διαλύματος smof, ($t = 4.428$, $p=0,00$, $t=-3,590$, $p=.000$, $t=6,829$ $p=.000$).

Αυτή η μελέτη διαπίστωσε ότι η ομάδα ελέγχου είχε στατιστικά υψηλότερες συγκεντρώσεις ALA στο τέλος χορήγησης του διαλύματος intra, ($t=-2,213$, $p=.023$).

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
alpha_linolenic_acid	Equal variances assumed	7,877	,006	-2,213	156	,028	-,09199	,04157	-,17411	-,00987
	Equal variances not assumed			-2,328	141,625	,021	-,09199	,03951	-,17009	-,01388
Eicosenoic_acid	Equal variances assumed	3,636	,058	-,791	156	,430	-,01046	,01322	-,03657	,01565
	Equal variances not assumed			-,815	154,753	,416	-,01046	,01284	-,03582	,01490
DHA	Equal variances assumed	27,003	,000	4,483	156	,000	,12815	,02858	,07169	,18462
	Equal variances not assumed			4,211	97,088	,000	,12815	,03043	,06776	,18855
PUFA	Equal variances assumed	3,741	,055	-1,627	156	,106	-1,10051	,67659	-2,43697	,23596
	Equal variances not assumed			-1,674	154,858	,096	-1,10051	,65730	-2,39894	,19792
Arachidonic_acid	Equal variances assumed	5,074	,026	-1,451	156	,149	-,58172	,40092	-1,37365	,21020
	Equal variances not assumed			-1,419	132,523	,158	-,58172	,41009	-1,39289	,22945
n_6	Equal variances assumed	5,647	,019	-3,529	156	,001	-2,29510	,65033	-3,57969	-1,01052
	Equal variances not assumed			-3,651	153,143	,000	-2,29510	,62871	-3,53716	-1,05305
n_3	Equal variances assumed	41,068	,000	7,313	156	,000	1,15482	,15792	,84289	1,46676
	Equal variances not assumed			6,829	92,403	,000	1,15482	,16911	,81897	1,49067

Αποτελέσματα για το Mead Acid

Μελετήθηκε ο λόγος Mead Acid:AA που δεν ακολουθούσε την κανονική κατανομή και δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά στις 2 ομάδες.

	Smof 0	Smof 15	Smof 30	Intra 0	Intra 15	Intra 30
C20:3n-9/C20:4n-6	0,06	0,06	0,04	0,05	0,05	0,04

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The medians of Mead_acidRatio_AA are the same across categories of Lipid.	Independent-Samples Median Test	,471	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of Mead_acidRatio_AA is the same across categories of Lipid.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,209	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Όπως φαίνεται από τους μέσους όρους η ομάδα παρέμβασης έχει εμφανώς μεγαλύτερα επίπεδα των ω-3 λιπαρών οξέων EPA και DHA αλλά και των ω-3 λιπαρών οξέων γενικότερα των οποίων ο ρόλος υπογραμμίζεται στη φλεγμονή.

Το αντίστροφο ισχύει για το αραχιδονικό οξύ και τα ω-6 λιπαρά οξέα, με την ομάδα ελέγχου να εμφανίζει αυξημένα επίπεδα.

Αποτελέσματα μετρήσεων των κυτταροκινών

Group Statistics					
	lipid	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TNF-A	smof	23	19,9000	10,67325	2,22553
	intra	29	19,9276	10,98343	2,03957
IL6	smof	21	16,0190	16,80276	3,66666
	intra	28	20,7714	20,14078	3,80625
IL8	smof	15	15,4200	6,55321	1,69203
	intra	18	20,1833	7,68622	1,81166

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
TNF-A	Equal variances assumed	,028	,869	-,009	50	,993	-,02759	3,02894	-6,11138	6,05621
	Equal variances not assumed			-,009	47,916	,993	-,02759	3,01874	-6,09745	6,04228
IL6	Equal variances assumed	4,275	,044	-,876	47	,385	-4,75238	5,42506	-15,66619	6,16143
	Equal variances not assumed			-,899	46,409	,373	-4,75238	5,28507	-15,38814	5,88338
IL8	Equal variances assumed	1,176	,286	-1,893	31	,068	-4,76333	2,51597	-9,89469	,36803
	Equal variances not assumed			-1,922	30,974	,064	-4,76333	2,47893	-9,81931	,29264

Οι μεταβλητές ακολουθούν κανονική κατανομή και έτσι μπορεί να πραγματοποιηθεί ο στατιστικός έλεγχος t-test του Student για να εκτιμηθεί η συσχέτιση των επιπέδων των κυτταροκινών με το είδος του διαλύματος στην ομάδα ελέγχου και παρέμβαση

Ορίζοντας ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας το $\alpha < 0,05$ παρατηρούμε ότι παραβιάζεται από τον παραπάνω έλεγχο. Έτσι δεν υπάρχει συσχέτιση των επιπέδων των κυτταροκινών με το είδος του διαλύματος που έλαβαν οι δύο ομάδες της μελέτης.

Μετά από τον ίδιο έλεγχο μεταξύ των ομάδων και στις 3 διαφορετικές χρονικές στιγμές παρατηρήθηκε ότι οι διαφορές μεταξύ τους δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Ωστόσο παρατηρώντας τους μέσους όρους στους παρακάτω πίνακες, οι συγκεντρώσεις των προφλεγμονωδών κυτταροκινών είναι εμφανώς μειωμένες στην ομάδα παρέμβασης και στις 3 χρονικές στιγμές που έγιναν οι μετρήσεις, το οποίο μπορεί να υποδηλώνει την ευεργετική τους δράση.

Group Statistics					
	Lipid	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TNF-A	smof_30	23	19,9000	10,67325	2,22553
	intra_30	29	19,9276	10,98343	2,03957
IL6	smof_30	21	16,0190	16,80276	3,66666
	intra_30	28	20,7714	20,14078	3,80625
IL8	smof_30	15	15,4200	6,55321	1,69203
	intra_30	18	20,1833	7,68622	1,81166

Group Statistics					
	Lipid	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TNF-A	smof_15	22	12,0318	9,01731	1,92250
	intra_15	28	13,5821	8,15480	1,54111
IL6	smof_15	21	17,3905	15,30313	3,33942
	intra_15	26	15,2577	12,56749	2,46469
IL8	smof_15	18	19,5500	7,03314	1,65773
	intra_15	17	17,8941	6,50879	1,57861

Συγκρίσεις των επιπέδων των κυτταροκινών στις διαφορετικές χρονικές στιγμές

Στη συνέχεια παρουσιάζονται δεδομένα από τις συγκρίσεις των επιπέδων των κυτταροκινών στις 3 χρονικές περιόδους σε κάθε ομάδα της μελέτης με Repeated Measures ANOVA με τις ίδιες προϋποθέσεις και με τη διαδικασία που χρησιμοποιήθηκε για τα λιπαρά οξέα.

TNF-A Ομάδα ελέγχου

Το Mauchly Test της σφαιρικότητας ανέφερε ότι η υπόθεση της σφαιρικότητας δεν είχε παραβιαστεί, $\chi^2(2) = 2,825$, $p = .244$.

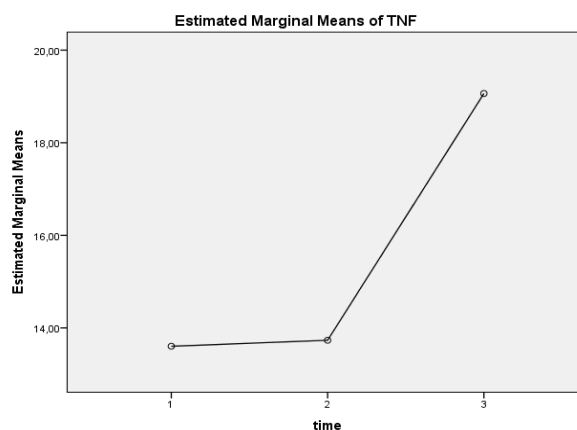
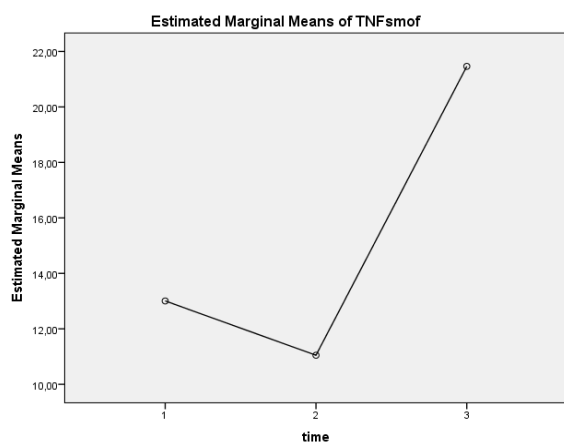
Η διόρθωση με το κριτήριο Greenhouse-Geisser ήταν μη στατιστικά σημαντική ($F=2,971$, $p=.066$)

Άρα δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των διαφόρων χρονικών στιγμών.

.

TNF-α Ομάδα παρέμβασης

Ομοίως και για την ομάδα ελέγχου δεν είναι δυνατή η σύγκριση και παρουσιάζεται η ίδια μορφή στο διάγραμμα.



Από τα παρακάτω διαγράμματα φαίνεται ότι στις 2 ομάδες τα επίπεδα του TNF στο αίμα των παιδιών αυξάνεται ραγδαία την 15η ημέρα ζωής και λαμβάνει τη μέγιστη τιμή την 30η

IL6 Ομάδα ελέγχου

Το Mauchly Test της σφαιρικότητας ανέφερε ότι η υπόθεση της σφαιρικότητας είχε παραβιαστεί, $\chi^2(2) = 7,72$, $p = .021$.

άρα επιβεβαιώνεται η στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 3 χρονικών διαστημάτων.

IL6 Ομάδα Παρέμβασης

Το Mauchly Test της σφαιρικότητας ανέφερε ότι η υπόθεση της σφαιρικότητας δεν είχε παραβιαστεί, $\chi^2(2) = 1,151$, $p = .562$.

Η διόρθωση με το κριτήριο Greenhouse-Geisser ήταν στατιστικά σημαντική ($F=4,188$, $p=.032$) άρα υπάρχει διαφορά μεταξύ των διαφόρων χρονικών στιγμών.

Estimates

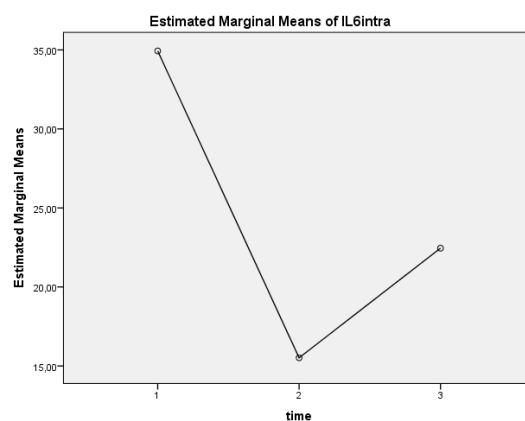
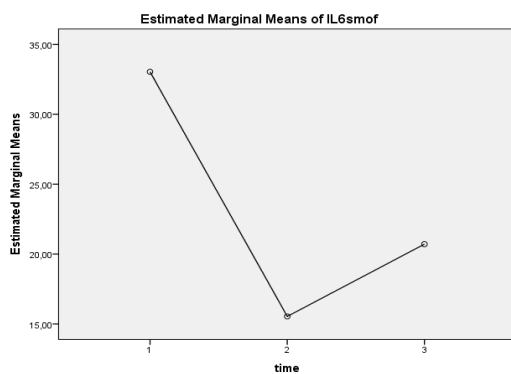
Measure: IL6intra

time	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
1	34,935	3,317	28,056	41,813
2	15,517	2,748	9,819	21,216
3	22,452	4,301	13,532	31,372

Estimates

Measure: IL6smof

time	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
1	33,038	5,500	21,056	45,021
2	15,538	3,471	7,976	23,101
3	20,708	5,374	8,999	32,416



Συμπεράσματα: Την ημέρα 30 τα επίπεδα της IL6 ήταν χαμηλότερα στην ομάδα παρέμβασης.

IL8 Ομάδα Ελέγχου

Το Mauchly Test της σφαιρικότητας ανέφερε ότι η υπόθεση της σφαιρικότητας δεν είχε παραβιαστεί, $\chi^2(2) = 3,183$, $p = .204$.

Η διόρθωση με το κριτήριο Greenhouse-Geisser ήταν μη στατιστικά σημαντική ($F=3,183$, $p=.181$).

Άρα δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των διαφόρων χρονικών στιγμών.

IL8 Ομάδα Παρέμβασης

Το Mauchly Test της σφαιρικότητας ανέφερε ότι η υπόθεση της σφαιρικότητας είχε παραβιαστεί, $\chi^2(2) = 6,756$, $p = .034$.

άρα επιβεβαιώνεται η στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 3 χρονικών διαστημάτων.

Estimates

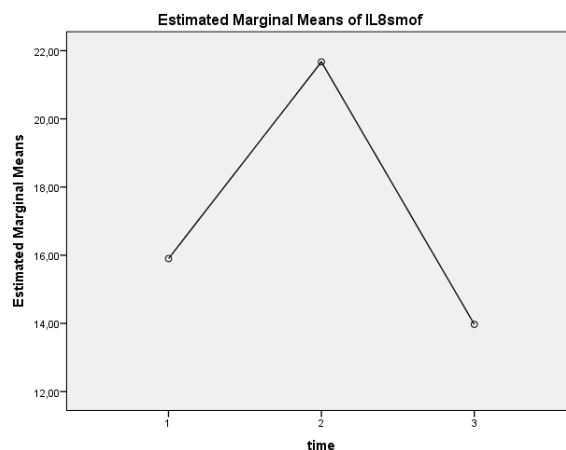
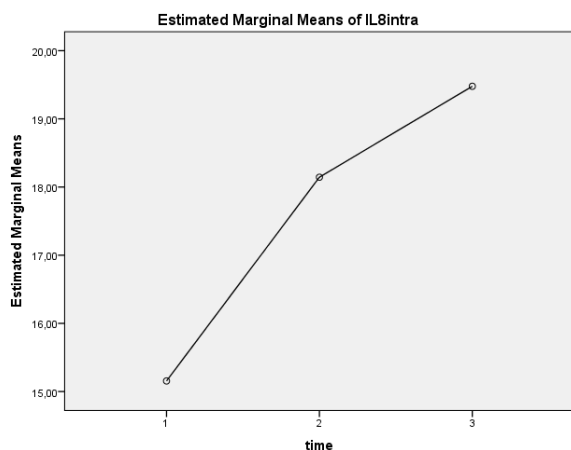
Measure: IL8intra

time	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
1	15,156	1,245	12,284	18,027
2	18,144	1,958	13,630	22,659
3	19,478	2,720	13,206	25,749

time

Measure: IL8smof

time	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
1	15,900	2,014	10,971	20,829
2	21,671	2,520	15,506	27,837
3	13,971	2,661	7,460	20,483



Παρατηρούμε ότι στην ομάδα ελέγχου οι συγκεντρώσεις της IL8 παρουσιάζουν μια σταθερή ανοδική πορεία συναρτήσει του χρόνου ενώ στην ομάδα παρέμβασης η ανοδική πορεία ανακόπτεται την 15η ημέρα ζωής και εμφανίζεται μείωση η οποία θα αναλυθεί στην συνέχεια.

Έλεγχος συσχέτισης των γαλακτωμάτων λιπιδίων με τον κίνδυνο εμφάνισης ΒΠΔ

BPD * lipid Crosstabulation					
		lipid		Total	
		smof	intra		
BPD	No	Count	73	78	151
		Expected Count	70,6	80,4	151,0
	yes	Count	6	12	18
		Expected Count	8,4	9,6	18,0
Total		Count	79	90	169
		Expected Count	79,0	90,0	169,0

Πραγματοποιώντας το στατιστικό κριτήριο χ^2 που πρότεινε ο Pearson, παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση του είδους του γαλακτώματος των λιπιδίων και της ΒΠΔ ($\chi^2 = 1,456$, $p = .228$). Δηλαδή η ΒΠΔ εμφανίστηκε εξίσου στα πρόωρα νεογνά που έλαβαν το smoflipid και σε αυτά που έλαβαν το intralipid.

Ωστόσο από τον παρακάτω πίνακα φαίνεται ότι στην ομάδα ελέγχου υπήρχαν περισσότερα κρούσματα ΒΠΔ.

Χρησιμοποιώντας το κριτήριο του Pearson για συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών παρατηρούμε τα εξής:

Correlations		EPA	TNF-A	IL6	IL8
EPA	Pearson Correlation	1	-,028	-,176	-,119
	Sig. (2-tailed)		,821	,199	,446
	N	71	66	55	43
TNF-A	Pearson Correlation	-,028	1	,112	-,549**
	Sig. (2-tailed)	,821		,420	,000
	N	66	70	54	40
IL6	Pearson Correlation	-,176	,112	1	-,312*
	Sig. (2-tailed)	,199	,420		,050
	N	55	54	60	40
IL8	Pearson Correlation	-,119	-,549**	-,312*	1
	Sig. (2-tailed)	,446	,000	,050	
	N	43	40	40	46

Για την ομάδα παρέμβασης: Δεν είναι στατιστικά σημαντικές οι συσχετίσεις.

Correlations		EPA	TNF-A	IL6	IL8
EPA	Pearson Correlation	1	,077	-,327**	-,118
	Sig. (2-tailed)		,488	,004	,435
	N	87	84	76	46
TNF-A	Pearson Correlation	,077	1	-,038	-,657**
	Sig. (2-tailed)	,488		,747	,000
	N	84	86	76	44
IL6	Pearson Correlation	-,327**	-,038	1	-,286
	Sig. (2-tailed)	,004	,747		,057
	N	76	76	78	45
IL8	Pearson Correlation	-,118	-,657**	-,286	1
	Sig. (2-tailed)	,435	,000	,057	
	N	46	44	45	47

Υπάρχει συσχέτιση των επιπέδων του DHA με τα επίπεδα IL6 και μάλιστα αρνητική δηλαδή όσο τα επίπεδα του λιπαρού οξέος αυξάνονται τόσο τα επίπεδα της κυτταροκίνης μειώνονται. (Sig. (2-tailed)=0,027<0,05)

Για την ομάδα έλεγχου:

Correlations		TNF-A	IL6	IL8	DHA
TNF-A	Pearson Correlation	1	-,038	-,657**	,049
	Sig. (2-tailed)		,747	,000	,655
	N	86	76	44	84
IL6	Pearson Correlation	-,038	1	-,286	-,277*
	Sig. (2-tailed)	,747		,057	,015
	N	76	78	45	76
IL8	Pearson Correlation	-,657**	-,286	1	-,255
	Sig. (2-tailed)	,000	,057		,087
	N	44	45	47	46
DHA	Pearson Correlation	,049	-,277*	-,255	1
	Sig. (2-tailed)	,655	,015	,087	
	N	84	76	46	87

Στην ομάδα ελέγχου πάρχει συσχέτιση των επιπέδων του DHA και του EPA με τα επίπεδα της IL6, και μάλιστα αρνητική δηλαδή όσο τα επίπεδα του λιπαρού οξέος αυξάνονται τόσο τα επίπεδα της κυτταροκίνης μειώνονται.

(Sig. (2-tailed)=0,015<0,05 και Sig. (2-tailed)=0,004<0,01 αντίστοιχα)

Σχόλια

Η σύνθεση της πρόσληψης βάρους των νεογνών φαίνεται να αλλάζει σημαντικά αμέσως μετά τη γέννηση με το μεγαλύτερο ποσοστό του βάρους που προσλαμβάνεται να είναι λίπος και λιγότερο νερό.[102]

Λόγω της ταχείας ανάπτυξης του εγκεφάλου και του αμφιβληστροειδούς κατά τη διάρκεια της πρώτης περιγεννητικής περιόδου, η ανεπαρκής παροχή LC-πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, κυρίως του AA και του DHA μπορεί να έχει σοβαρές επιπτώσεις σχετικά με την ανάπτυξη του εγκεφάλου και της οπτικής λειτουργίας σε πρόωρα βρέφη. Παρά το γεγονός ότι τα βρέφη είναι σε θέση να συνθέσουν LC-πολυακόρεστα λιπαρά οξέα από το LA (C18: 2n-6) και ALA (C18: 3n-3) ο ρυθμός σύνθεσης είναι μάλλον χαμηλός σε σχέση με τις απαιτήσεις για την ενσωμάτωση των ιστών (Το EPA και DHA μπορεί να συντεθούν από ALA στο σώμα, αλλά ωστόσο η ικανότητα της μετατροπικής ενζυματικής οδού είναι περιορισμένη). Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι μία χαμηλότερη πρόσληψη των προδρόμων μορίων των PUFA και η μικρότερη παροχή MCT μπορεί να έχει μια ενισχυτική επίδραση στην διαθεσιμότητα των LC-PUFA. Συγκεκριμένα υψηλές ποσότητες λινελαϊκού οξέος (LA C18: 2n- 6), και α-λινολενικού οξέος (ALA C18: 3n-3) αναφέρθηκε ότι αναστέλλουν τον Δ6 αποκορεσμό, το αρχικό στάδιο στο σχηματισμό των μακράς αλυσού πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (LC-PUFA).[103]

Στον άνθρωπο, το τελευταίο ενδομήτριο τρίμηνο είναι η πιο ενεργή περίοδος για τη συσσώρευση του DHA. Κατά συνέπεια, σε πρόωρο τοκετό, μια υψηλή παροχή LA όπως συμβαίνει με τα σχήματα ΠΔ βασισμένα σε σογιέλαιο, όπως καθώς και η σχετικά αναποτελεσματική μετατροπή του ALA σε DHA στα νεογνέννητα, μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τα αναπτυσσόμενα πρόωρα βρέφη. Είναι σημαντικό, φαίνεται να υπάρχει μια εμφανής ανάγκη για την συμπληρωματική χορήγηση EPA και DHA, σε πρόωρα βρέφη.

Το AA και το DHA είναι τα σημαντικότερα LCPUFA στις μη μυελονημένες μεμβράνες του εγκεφάλου και του αμφιβληστροειδούς και συσσωρεύονται σε μεγάλες ποσότητες κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της κύησης. Οι συγκεντρώσεις των AA και DHA μειώνονται γρήγορα στο πλάσμα των νεογνών μετά από πρόωρο τοκετό.[104] Το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA) και το αραχιδονικό οξύ (AA), συσσωρεύονται με ταχείς ρυθμούς κατά την ταχεία ανάπτυξη του εγκεφάλου και ιδιαίτερα στις κυτταρικές μεμβράνες του αμφιβληστροειδούς και του εγκεφάλου και έχουν σημαντικές συνέπειες στην λειτουργία των μεμβρανών, τη νευρογένεση, τη διαφοροποίηση φωτοϋποδοχέων, την ενεργοποίηση της οπτικής χρωστικής ροδοψίνης, τη προστασία έναντι του οξειδωτικού στρες, τη δραστηριότητα αρκετών ενζύμων κ.α.

Κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της εγκυμοσύνης, ο πλακούντας παρέχει στο έμβρυο AA και DHA. Το DHA μεταφέρεται με ένα 3-φορές υψηλότερο ποσοστό από ό, τι το AA. Τα βρέφη απαιτούν μια ποσότητα του λιπαρού οξέος DHA για να διατηρήσουν μια βέλτιστη σύνθεση όλων των ιστών και τη φυσιολογική ανάπτυξη. Ενώ τα περισσότερα προσοχή επικεντρώθηκε στην συσσώρευση DHA στο ΚΝΣ, η συσσώρευση DHA σε άλλα όργανα είναι επίσης σημαντικό να εξεταστεί. Κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου, υπάρχει μια 169% αύξηση στο βάρος του σώματος, μια 121% αύξηση σε βάρος του εγκεφάλου, και ένα 84% αύξηση στο βάρος του ήπατος. [105]

Η αυξημένη περιεκτικότητα σε ω-3 LC-PUFA του Smoflipid αποτελεί ένα σημαντικό όφελος για τα πρόωρα νεογνά. Ένα σημαντικό τμήμα της βιβλιογραφίας υποδεικνύει ότι τα ω-3 LC-PUFA είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη των βρεφών. [106-108].

Στο γεγονός αυτό είναι πιθανό να οφείλεται η συνεχόμενη πτώση στα επίπεδα του DHA μέχρι την 15η ημέρα. Τα πρόωρα νεογνά, γεννημένα με έλλειψη στα απαραίτητα λιπαρά και με αυξημένες ανάγκες κυρίως λόγω της ανάπτυξης του εγκεφάλου και του αμφιβληστροειδούς, αξιοποιούν πλήρως το DHA που τους χορηγείται τις πρώτες ημέρες της ανάπτυξης και το εναποθέτουν στους ιστούς.

Σύμφωνα με τον Holman Index όπως προαναφέρθηκε, τα νεογνά δεν εμφανίζουν ανεπάρκεια στα απαραίτητα λιπαρά οξέα.

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα διαιτητικά συμπληρώματα ιχθυελαίων, πλούσια σε εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) αυξάνει τα επίπεδα του EPA στα φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών μέχρι και 10 φορές, και μειώνει τη σύνθεση των προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL6 και ο (TNF-α) στα ανθρώπινα μονοκύτταρα.[109] Είναι πιθανό στο συγκεκριμένο

μηχανισμό να οφείλεται η εικόνα μεταβολής των συγκεντρώσεων του TNF-α και της IL-6 καθώς ακολουθούν αντίστροφη εικόνα από το EPA, το οποίου η αύξηση οδηγεί σε πτώση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών που υποστηρίζεται από την βιβλιογραφία.

Η αυξημένη πρόσληψη διαιτητικού ALA που εμφανίζει ομοίως αντιφλεγμονώδη δράση μέσω της αναστολής της έκκρισης των κυτταροκινών IL-6, IL-1 και TNF-α.[110]

Εντύπωση προκαλεί η εικόνα μεταβολής της συγκέντρωσης της IL8. Και στις δύο ομάδες η συγκέντρωση της κυτταροκίνης αυξάνεται μέχρι και την 15η ημέρα ζωής αλλά μειώνεται στη συνέχεια στην ομάδα παρέμβασης. Πρόσφατες μελέτες εστίασαν στην δράση του καπρυλικού οξέος και των MCT (που περιέχονται μόνο στο Smoflipid) στη μείωση της έκκρισης της IL8. Σε μελέτες *in vitro* ανθρώπινα κύτταρα προκαλλιεργήθηκαν με καπρυλικό οξύ και MCT για 24 ώρες, η έκκριση IL-8 από επιθηλιακά κύτταρα μειώθηκε με την αύξηση των συγκεντρώσεων καπρυλικού οξέος και των MCT, μέσω αναστολής της έκφρασης του γονιδίου της συγκεκριμένης κυτταροκίνης.[111, 112]

Συμπεράσματα

Η χορήγηση του εμπλουτισμένου με MCT/ω-3 λιπαρά οξέα Smoflipid οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση των ω-3 λιπαρών οξέων στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με την ελέγχου και σε μεγαλύτερο ρυθμό ανάπτυξης στα πρόωρα νεογνά. Η μέση συγκέντρωση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών ήταν μικρότερη στην ομάδα Smof αλλά δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά με την Intra μάλλον εξαιτίας του μικρού αριθμού δείγματός. Ομοίως και η συχνότητα εμφάνισης BPD στην ομάδα παρέμβασης ήταν μη σημαντικά μικρότερη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Η ευεργετική δράση των ω-3 λιπαρών οξέων υποστηρίζεται από τα παραπάνω ευρήματα αλλά είναι απαραίτητη περαιτέρω έρευνα για να μελετηθεί η επίδραση τους στη φλεγμονή και στη κλινική πορεία των νεογνών.

Βιβλιογραφία

1. Dudrick, S.J., *History of parenteral nutrition*. J Am Coll Nutr, 2009. **28**(3): p. 243-51.
2. Σκουρολιάκου, Μ.Γ., *Εντερική και Παρεντερική Διατροφή Θεωρία και Εφαρμογή*. Vol. A&B. 2004, Αθήνα: Business Information Support. 256.
3. Shamsuddin, A.F., *Brief History And Development Of Parenteral Nutrition Support*. Malaysian Journal of Pharmacy, 2003. **1**(3): p. 69-75.
4. Berkow Robert, F.A., *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 16 ed. 1998, N.J.: Merck Research Laboratories.
5. William, E., *A Recommendation for the Definition of "Late Preterm" (Near-Term) and the Birth Weight–Gestational Age Classification System*. Seminars in Perinatology, 2006. **30**(1): p. 2-7.
6. WHO, *Preterm Birth*. 2012. **Fact sheet 263**.
7. Battaglia, F.C. and L.O. Lubchenco, *A practical classification of newborn infants by weight and gestational age*. J Pediatr, 1967. **71**(2): p. 159-63.
8. Hendricks, D., Walker, *Manual of Pediatric Nutrition*. 3 ed. 2003: B.C. Decker.
9. Hannah Blencowe, e.a., *National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications*. The Lancet, 2012. **379**(9832): p. 2162–2172.
10. Morrison, J.J., *Clinical, scientific and ethical aspects of fetal and neonatal care at extremely preterm periods of gestation*. An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1997. **104**(12): p. 1341-1350.
11. Goldenberg, R.L., et al., *Epidemiology and causes of preterm birth*. Lancet, 2008. **371**(9606): p. 75-84.
12. Beck, S., et al., *The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity*. Bull World Health Organ, 2010. **88**(1): p. 31-8.
13. Sarkar, J., *IVF raises risk of developmental problems in premature infants, finds study*. BMJ, 2013. **346**: p. f3404.
14. Tallo, C.P., et al., *Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization*. J Pediatr, 1995. **127**(5): p. 794-800.
15. American-Pregnancy-Association. *Premature Birth Complications*. 2007 [cited 2013 29/7/2013].
16. Skouroliaou, M., et al., *Cholestasis, bronchopulmonary dysplasia, and lipid profile in preterm infants receiving MCT/omega-3-PUFA-containing or soybean-based lipid emulsions*. Nutr Clin Pract, 2012. **27**(6): p. 817-24.
17. Wright, C.J. and H. Kirpalani, *Targeting inflammation to prevent bronchopulmonary dysplasia: can new insights be translated into therapies?* Pediatrics, 2011. **128**(1): p. 111-26.
18. Gien, J. and J.P. Kinsella, *Pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia*. Curr Opin Pediatr, 2011. **23**(3): p. 305-13.
19. Ambalavanan, N., et al., *Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants*. Pediatrics, 2009. **123**(4): p. 1132-41.
20. Anne, G., *Neonatal and Pediatric Parenteral Nutrition*. AACN Advanced Critical Care, 2012. **23**(4): p. 451-464.
21. Virginia H. Peden, *Total parenteral nutrition in premature infants* The journal of Peduiatrics, 1972.
22. Koletzko, B., et al., *1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR)*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005. **41** Suppl 2: p. S1-87.
23. Sudha Chaudhari, S.K., *Total Parenteral Nutrition in Neonates*. INDIAN PEDIATRICS, 2006. **43**: p. 953-964.
24. Elia, M., *Changing concepts of nutrient requirements in disease: implications for artificial nutritional support*. Lancet, 1995. **345**(8960): p. 1279-84.
25. Skillman, H.E. and P.E. Wischmeyer, *Nutrition therapy in critically ill infants and children*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2008. **32**(5): p. 520-34.
26. Hodes, J.E., et al., *Hepatic failure in infants on total parenteral nutrition (TPN): clinical and histopathologic observations*. J Pediatr Surg, 1982. **17**(5): p. 463-8.

27. Whittington, P.F., *Cholestasis associated with total parenteral nutrition in infants*. Hepatology, 1985. **5**(4): p. 693-6.
28. Spencer, A.U., et al., *Parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: multivariate analysis of the potential protective effect of taurine*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2005. **29**(5): p. 337-43; discussion 343-4.
29. Klein, C.J., et al., *Parenteral nutrition-associated conjugated hyperbilirubinemia in hospitalized infants*. J Am Diet Assoc, 2010. **110**(11): p. 1684-95.
30. Tillman, E.M. and R.A. Helms, *Omega-3 long chain polyunsaturated Fatty acids for treatment of parenteral nutrition-associated liver disease: a review of the literature*. J Pediatr Pharmacol Ther, 2011. **16**(1): p. 31-8.
31. Clark, R.H., D.H. Chace, and A.R. Spitzer, *Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomized, controlled trial*. Pediatrics, 2007. **120**(6): p. 1286-96.
32. Fusch, C., et al., *Neonatology/Paediatrics - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13*. Ger Med Sci, 2009. **7**: p. Doc15.
33. K.R. Iyer, L.S., *New Insight Into Mechanisms of Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis: Role of Plant Sterols*. Journal of Pediatric Surgery, 1998. **33**(1).
34. Fok, T.F., et al., *Manganese intake and cholestatic jaundice in neonates receiving parenteral nutrition: a randomized controlled study*. Acta Paediatr, 2001. **90**(9): p. 1009-15.
35. Bisceglia, M., et al., *The effect of prebiotics in the management of neonatal hyperbilirubinaemia*. Acta Paediatr, 2009. **98**(10): p. 1579-81.
36. Demircan, M., et al., *The effects of acetylsalicylic acid, interferon-alpha, and vitamin E on prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis: an experimental study*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1999. **28**(3): p. 291-5.
37. Slagle, T.A. and S.J. Gross, *Effect of early low-volume enteral substrate on subsequent feeding tolerance in very low birth weight infants*. J Pediatr, 1988. **113**(3): p. 526-31.
38. Bauer, K., et al., *Longitudinal study of energy expenditure in preterm neonates <30 weeks' gestation during the first three postnatal weeks*. J Pediatr, 2003. **142**(4): p. 390-6.
39. Reichman, B.L., et al., *Partition of energy metabolism and energy cost of growth in the very low-birth-weight infant*. Pediatrics, 1982. **69**(4): p. 446-51.
40. Kaiser, N.O.E.a.J.R., *Parenteral Nutrition in the Neonatal Intensive Care Unit*. NeoReviews, 2011. **12**(3): p. 130-140.
41. Velaphi S, *Nutritional requirements and parenteral nutrition in preterm infants*. S Afr J Clin Nutr, 2011. **24**(3): p. 27-31.
42. Valentine, C.J. and T.D. Puthoff, *Enhancing parenteral nutrition therapy for the neonate*. Nutr Clin Pract, 2007. **22**(2): p. 183-93.
43. Hulzebos, C.V. and P.J. Sauer, *Energy requirements*. Semin Fetal Neonatal Med, 2007. **12**(1): p. 2-10.
44. Guilfooy, V.M., et al., *Energy expenditure in extremely low birth weight infants near time of hospital discharge*. J Pediatr, 2008. **153**(5): p. 612-5.
45. Ben, X.M., *Nutritional management of newborn infants: practical guidelines*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(40): p. 6133-9.
46. Minoli, I. and N.C. Raiha, *Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomized, controlled trial*. Pediatrics, 2008. **121**(3): p. 655-6; author reply 656.
47. Ibrahim, H.M., et al., *Aggressive early total parental nutrition in low-birth-weight infants*. J Perinatol, 2004. **24**(8): p. 482-6.
48. *American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants*. Pediatrics, 1985. **75**(5): p. 976-86.
49. Shulman, R.J. and S. Phillips, *Parenteral nutrition in infants and children*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003. **36**(5): p. 587-607.
50. Slicker, J. and S. Vermilyea, *Pediatric parenteral nutrition: putting the microscope on macronutrients and micronutrients*. Nutr Clin Pract, 2009. **24**(4): p. 481-6.
51. Greene, H.L., et al., *Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical*

- Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition*. Am J Clin Nutr, 1988. **48**(5): p. 1324-42.
52. Friel, J.K., et al., *Thiamine, riboflavin, pyridoxine, and vitamin C status in premature infants receiving parenteral and enteral nutrition*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2001. **33**(1): p. 64-9.
 53. Brion, L.P., E.F. Bell, and T.S. Raghuvier, *Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(4): p. CD003665.
 54. Greene, H.L., et al., *Intravenous vitamins for very-low-birth-weight infants*. J Am Coll Nutr, 1991. **10**(4): p. 281-8.
 55. Leung, F.Y., *Trace elements in parenteral micronutrition*. Clin Biochem, 1995. **28**(6): p. 561-6.
 56. Herrmann, K.R., *Early parenteral nutrition and successful postnatal growth of premature infants*. Nutr Clin Pract, 2010. **25**(1): p. 69-75.
 57. Thureen, P. and W.C. Heird, *Protein and energy requirements of the preterm/low birthweight (LBW) infant*. Pediatr Res, 2005. **57**(5 Pt 2): p. 95R-98R.
 58. te Braake, F.W., et al., *Amino acid administration to premature infants directly after birth*. J Pediatr, 2005. **147**(4): p. 457-61.
 59. Piedboeuf, B., et al., *Total parenteral nutrition in the newborn infant: energy substrates and respiratory gas exchange*. J Pediatr, 1991. **118**(1): p. 97-102.
 60. Lapillonne, A., et al., *Parenteral nutrition objectives for very low birth weight infants: results of a national survey*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2009. **48**(5): p. 618-26.
 61. Calder, P.C., *N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic*. Lipids, 2003. **38**(4): p. 343-52.
 62. Dinarello, C.A., *Proinflammatory cytokines*. Chest, 2000. **118**(2): p. 503-8.
 63. Arend, W.P., *Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2001. **45**(1): p. 101-6.
 64. Dinarello, C.A., *The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome*. J Infect Dis, 1991. **163**(6): p. 1177-84.
 65. Dinarello, C.A., *Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock*. Chest, 1997. **112**(6 Suppl): p. 321S-329S.
 66. Harada, A., et al., *Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation*. J Leukoc Biol, 1994. **56**(5): p. 559-64.
 67. McPhee, S., *Pathophysiology of Disease*. 2009, Connecticut: Prentice-Hall International.
 68. Jeneway, C.A., *Immunobiology* 4ed. 1999: Churchill Livingstone.
 69. Cassatella, M.A., *The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils*. Immunol Today, 1995. **16**(1): p. 21-6.
 70. Mori, T.A. and L.J. Beilin, *Omega-3 fatty acids and inflammation*. Curr Atheroscler Rep, 2004. **6**(6): p. 461-7.
 71. Wall, R., et al., *Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids*. Nutr Rev, 2010. **68**(5): p. 280-9.
 72. Simopoulos, A.P., *Human requirement for N-3 polyunsaturated fatty acids*. Poult Sci, 2000. **79**(7): p. 961-70.
 73. Berghaus, T.M., H. Demmelmair, and B. Koletzko, *Fatty acid composition of lipid classes in maternal and cord plasma at birth*. Eur J Pediatr, 1998. **157**(9): p. 763-8.
 74. Rump, P., et al., *Essential fatty acid composition of plasma phospholipids and birth weight: a study in term neonates*. Am J Clin Nutr, 2001. **73**(4): p. 797-806.
 75. Siguel, E.N., et al., *Criteria for essential fatty acid deficiency in plasma as assessed by capillary column gas-liquid chromatography*. Clin Chem, 1987. **33**(10): p. 1869-73.
 76. Smit, E.N., F.A. Muskiet, and E.R. Boersma, *The possible role of essential fatty acids in the pathophysiology of malnutrition: a review*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2004. **71**(4): p. 241-50.
 77. Hornstra, G., *Essential fatty acids in mothers and their neonates*. Am J Clin Nutr, 2000. **71**(5 Suppl): p. 1262S-9S.
 78. Gobel, Y., et al., *Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003. **37**(2): p. 161-7.
 79. Crawford, M.A., et al., *The potential role for arachidonic and docosahexaenoic acids in protection against some central nervous system injuries in preterm infants*. Lipids, 2003. **38**(4): p. 303-15.

80. Holman, R.T., *The ratio of trienoic: tetraenoic acids in tissue lipids as a measure of essential fatty acid requirement*. J Nutr, 1960. **70**: p. 405-10.
81. Mascioli, E.A., et al., *Essential fatty acid deficiency and home total parenteral nutrition patients*. Nutrition, 1996. **12**(4): p. 245-9.
82. Jeppesen, P.B., C.E. Hoy, and P.B. Mortensen, *Essential fatty acid deficiency in patients receiving home parenteral nutrition*. Am J Clin Nutr, 1998. **68**(1): p. 126-33.
83. Peck, M.D., *Interaction of lipids with immune function I: Biochemical effects of dietary lipids on plasma membranes*. Journal Nutritional Biochemistry, 1994. **5**: p. 466-478.
84. James, M.J., R.A. Gibson, and L.G. Cleland, *Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production*. Am J Clin Nutr, 2000. **71**(1 Suppl): p. 343S-8S.
85. Wang, X., H. Lin, and Y. Gu, *Multiple roles of dihomo-gamma-linolenic acid against proliferation diseases*. Lipids Health Dis, 2012. **11**: p. 25.
86. Αντωνοπούλου Σ., Δ.Κ., *Βασική Βιοχημεία*. 2 ed. 2009, Αθήνα.
87. Bagga, D., et al., *Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(4): p. 1751-6.
88. Singer, P., et al., *Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective*. Intensive Care Med, 2008. **34**(9): p. 1580-92.
89. Smith, W.L., *Cyclooxygenases, peroxide tone and the allure of fish oil*. Curr Opin Cell Biol, 2005. **17**(2): p. 174-82.
90. Mayer, K., W. Seeger, and F. Grimminger, *Clinical use of lipids to control inflammatory disease*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 1998. **1**(2): p. 179-84.
91. Lee, T.H., et al., *Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function*. N Engl J Med, 1985. **312**(19): p. 1217-24.
92. Sperling, R.I., et al., *Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils*. J Clin Invest, 1993. **91**(2): p. 651-60.
93. Endres, S., et al., *Dietary supplementation with n-3 fatty acids suppresses interleukin-2 production and mononuclear cell proliferation*. J Leukoc Biol, 1993. **54**(6): p. 599-603.
94. Sweeney, B., P. Puri, and D.J. Reen, *Modulation of immune cell function by polyunsaturated fatty acids*. Pediatr Surg Int, 2005. **21**(5): p. 335-40.
95. Furst, P. and K.S. Kuhn, *Fish oil emulsions: what benefits can they bring?* Clin Nutr, 2000. **19**(1): p. 7-14.
96. Serhan, C.N., *Novel chemical mediators in the resolution of inflammation: resolvins and protectins*. Anesthesiol Clin, 2006. **24**(2): p. 341-64.
97. Serhan, C.N. and N.A. Petasis, *Resolvins and protectins in inflammation resolution*. Chem Rev, 2011. **111**(10): p. 5922-43.
98. Hong, S. and Y. Lu, *Omega-3 fatty acid-derived resolvins and protectins in inflammation resolution and leukocyte functions: targeting novel lipid mediator pathways in mitigation of acute kidney injury*. Front Immunol, 2013. **4**: p. 13.
99. Ariel, A. and C.N. Serhan, *Resolvins and protectins in the termination program of acute inflammation*. Trends Immunol, 2007. **28**(4): p. 176-83.
100. Meisel, J.A., et al., *Comparison of 5 intravenous lipid emulsions and their effects on hepatic steatosis in a murine model*. J Pediatr Surg, 2011. **46**(4): p. 666-73.
101. Rayyan, M., et al., *Short-term use of parenteral nutrition with a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, olive oil, medium-chain triglycerides, and fish oil: a randomized double-blind study in preterm infants*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2012. **36**(1 Suppl): p. 81S-94S.
102. Reichman, B., et al., *Diet, fat accretion, and growth in premature infants*. N Engl J Med, 1981. **305**(25): p. 1495-500.
103. Spielmann, D., et al., *Alternative lipids to usual omega 6 PUFAS: gamma-linolenic acid, alpha-linolenic acid, stearidonic acid, EPA, etc*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1988. **12**(6 Suppl): p. 111S-123S.
104. Innis, S.M., et al., *Docosahexaenoic acid and arachidonic acid enhance growth with no adverse effects in preterm infants fed formula*. J Pediatr, 2002. **140**(5): p. 547-54.
105. Lapillonne, A. and C.L. Jensen, *Reevaluation of the DHA requirement for the premature infant*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2009. **81**(2-3): p. 143-50.

106. Tomsits, E., et al., *Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a randomised, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010. **51**(4): p. 514-21.
107. Lehner, F., et al., *Metabolic effects of intravenous LCT or MCT/LCT lipid emulsions in preterm infants*. J Lipid Res, 2006. **47**(2): p. 404-11.
108. Krohn, K. and B. Koletzko, *Parenteral lipid emulsions in paediatrics*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2006. **9**(3): p. 319-23.
109. Hodge, L., et al., *Effect of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children*. Eur Respir J, 1998. **11**(2): p. 361-5.
110. Zhao, G., et al., *Dietary alpha-linolenic acid inhibits proinflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects*. Am J Clin Nutr, 2007. **85**(2): p. 385-91.
111. Hoshimoto, A., et al., *Caprylic acid and medium-chain triglycerides inhibit IL-8 gene transcription in Caco-2 cells: comparison with the potent histone deacetylase inhibitor trichostatin A*. Br J Pharmacol, 2002. **136**(2): p. 280-6.
112. Marten Berit , M.P.a.c.i., E-mail the corresponding author, Jürgen Schrezenmeir, *Medium-chain triglycerides*. International Dairy Journal, 2006. **16**(11): p. 1374–1382.

Παράρτημα