



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΓΕΩΠΟΝΙΑΣ & ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΡΟΦΙΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Συγκέντρωση βιταμίνης D ορού σε πρόωρα νεογνά και στις μητέρες τους: μελέτη 25 περιπτώσεων»

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ

ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ

A.M.: 1569

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΧΑΤΖΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

ΣΗΤΕΙΑ, 2015



**Technological Educational Institute of Crete
School of Agricultural and Food Technology
Department of Nutrition and Dietetics**

Thesis title:

«Vitamin D serum concentration in preterm infants and their mothers: a
study of 25 cases»

EDITED BY:

CHATZIGEORGIU THEODORA

N: 1569

SYPERRISED BY:

CHATZI VASILIKI

SITIA, 2015

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας, η οποία υλοποιήθηκε στα πλαίσια των σπουδών μου στο Τ.Ε.Ι Κρήτης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους ανθρώπους οι οποίοι με βοήθησαν στη περάτωση αυτής της εργασίας.

Κατά κύριο λόγο, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου από το Τ.Ε.Ι. Κρήτης, κυρία Βασιλική Χατζή, η οποία με υποστήριξε καθ'όλη τη διάρκεια της πτυχιακής μου εργασίας, καθώς επίσης και τις επιβλέπουσες μου στο Μαιευτήριο Ιασώ, κυρία Σκουρολιάκου Μαρία και κυρία Κούτρη Αικατερίνη, για την εκπαίδευση, υποστήριξη και πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφεραν κατά τη διάρκεια της πρακτικής μου άσκησης.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένεια μου και όλους εκείνους που ήταν δίπλα μου σε όλη αυτή την προσπάθεια, προσφέροντας μου απεριόριστη κατανόηση και ψυχολογική υποστήριξη.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο ρόλος της βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της κύησης, αλλά και στην έκβασή της, παρουσιάζει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές τόσο στη μητέρα όσο και στο αναπτυσσόμενο έμβρυο, αυξάνοντας μεταξύ των άλλων τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό.

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να συσχετισθούν τα επίπεδα βιταμίνης D σε πρόωρα νεογνά και τις μητέρες τους, σε μονήρη ή πολλαπλή κύηση.

Μέθοδος: Τα επίπεδα της βιταμίνης D στα πρόωρα νεογνά και στις μητέρες αξιολογήθηκαν μέσω αιματολογικών εξετάσεων. Επίσης, στις μητέρες δόθηκε προς συμπλήρωση και ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων ειδικά σχεδιασμένο για την περιεκτικότητά τους σε βιταμίνη D.

Αποτελέσματα: Στον μικρό αριθμό δείγματος που αναλύθηκε, η μέση τιμή βιταμίνης D των μητέρων ήταν 16,6 ($\pm 10,4$) ng/ml, ενώ στα νεογνά 17,9 ($\pm 9,4$) ng/ml. Από τις 20 μητέρες, οι 13 βρέθηκαν με έλλειψη, οι 4 με ανεπάρκεια και μόνο 3 είχαν φυσιολογικές τιμές βιταμίνης D. 17 νεογνά παρουσίασαν ελλιπή επίπεδα, 6 ανεπαρκή, ενώ 5 νεογνά είχαν φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D. Θετική συσχέτιση καταγράφηκε μεταξύ των τιμών βιταμίνης D στις μητέρες και στα νεογνά κατά τη γέννηση ($r=0,511$, $p=0,008$), ενώ το βάρος γέννησης νεογνού δε συνδέθηκε με τα επίπεδα της βιταμίνης D. Παρόλο που στην πλειοψηφία τους (18 από 26) οι παρατηρήσεις συμφωνούσαν, ωστόσο καταγράφηκαν και περιπτώσεις τόσο στις μονήρεις όσο και στις πολλαπλές κύσεις όπου μητέρες με φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D γέννησαν με παιδιά με ανεπάρκεια ή έλλειψη, αλλά και αντιστρόφως.

Συμπεράσματα: Ο πρόωρος τοκετός βρέθηκε να συνδέεται με μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D στις μητέρες. Τα επαρκή επίπεδα βιταμίνης D στα νεογνά φάνηκε να επηρεάζονται από την επαρκή πρόσληψη βιταμίνης D της μητέρας. Ωστόσο παρατηρήθηκαν και μη αναμενόμενα σύμφωνα με τη βιβλιογραφία αποτελέσματα, τα οποία ενισχύουν το περαιτέρω ερευνητικό ενδιαφέρον.

Λέξεις Κλειδιά: Πρόωρα νεογνά, Βιταμίνη D, Ανεπάρκεια, Εντερική & Παρεντερική Σίτιση

ABSTRACT

Introduction: The role of vitamin D during pregnancy, as well as its outcome, are of great research interest in recent years. Vitamin D deficiency during pregnancy can cause implications for both mother and the fetus, increasing among others the risk of premature birth.

Objective: The purpose of this study is to correlate vitamin D levels in preterm infants and their mothers, in a single or multiple pregnancy.

Methods: The levels of vitamin D in preterm infants and their mothers were evaluated through blood tests. Also a food frequency questionnaire was given for completion to mothers, which was specifically designed for vitamin D.

Results: In the small size of the analysed sample, the mean value of serum vitamin D in mothers was 16.6 (\pm 10.4) ng / ml, while in infants 17.9 (\pm 9.4) ng / ml. Of the 20 mothers, 13 were found with a lack of vitamin D, the 4 with deficiency and only 3 had normal levels of vitamin D. 17 newborns had depleted levels, 6 deficient, while five newborns had normal levels of vitamin D. Positive association was recorded between vitamin D values for mothers and infants at birth ($r = 0.511$, $p = 0.008$), while the infants' birth weight was not related to the levels of vitamin D. Even though the majority (18 of 26) observations agreed, however there were cases recorded, both in single and multiple pregnancies, where mothers with normal levels of vitamin D gave birth to children with deficient or lacking and also, vice versa.

Conclusion: Preterm birth was found to be associated with reduced vitamin D levels in mothers. Sufficient levels of vitamin D in infants was recorded to be influenced by the adequate vitamin D intake of the mother. Beyond that observed, some unexpected, according to scientific literature, results were observed, that reinforces a further research interest.

Keywords: Premature infants, Vitamin D Deficiency, Enteral & Parenteral Nutrition

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	3
Abstract.....	4
<u>Α ΜΕΡΟΣ-ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ:</u>	
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u>	
1.1.Βιταμίνη D	9
1.1.1.Ορισμός	9
1.1.2.Η ιστορία της βιταμίνης D.....	9
1.1.3.Ο ρόλος και η δράση της	10
1.1.4. Πηγές πρόσληψης και ημερήσιες ανάγκες.....	13
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ</u>	
2.1.Προωρότητα.....	21
2.1.1.Ορισμοί.....	21
2.1.2.Αιτίες προωρότητας.....	22
2.1.3.Προβλήματα πρόωρου νεογνού.....	24
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΑ ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ</u>	
3.1.Εισαγωγή στην Παρεντερική Διατροφή.....	28
3.2.Είδη και τεχνικές χορήγησης Παρεντερικής Διατροφής.....	28
3.2.1Απλά ενδοφλέβια διαλύματα.....	28
3.2.2Περιφερική παρεντερική διατροφή(PPN ή ΠΠΔ).....	29
3.2.3Κεντρική παρεντερική διατροφή (TPN ή ΚΠΔ) ή Ολική Παρεντερική Διατροφή (ΟΠΔ) από Κεντρική Φλέβα.....	29
3.3.Ενδείξεις-Αντενδείξεις Παρεντερικής Διατροφής.....	30
3.4.Επιπλοκές Παρεντερικής Διατροφής.....	31
3.5.Ολική παρεντερική διατροφή και πρόωρα νεογνά.....	32
3.6.Σύσταση των διαλυμάτων της ολικής παρεντερικής διατροφής.....	33
3.6.1.Υγρά και Ηλεκτρολύτες.....	33
3.6.2.Ενέργεια.....	34
3.6.3.Υδατάνθρακες.....	36
3.6.4. Πρωτεΐνες-Αμινοξέα.....	37

3.6.5.Λίπος.....	37
3.6.6.Μέταλλα.....	39
3.6.7.Ιχνοστοιχεία.....	40
3.6.8.Βιταμίνες.....	41

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΥΠΟΒΙΤΑΜΙΝΩΣΗΣ

4.1 Ορισμός υποβιταμίνωσης.....	46
4.2 Υποβιταμίνωση βιταμίνης D και πρόωρα.....	46
4.3 Υποβιταμίνωση βιταμίνης D και θηλασμός.....	47
4.4 Γενικότερες επιπτώσεις ανεπάρκειας βιταμίνης D.....	47
4.4.1 Ασβέστιο και φώσφορος, μεταβολισμός των οστών.....	47
4.4.2 Μη σκελετική δράση.....	48
4.4.3 Σχιζοφρένεια και κατάθλιψη.....	49
4.4.4 Λειτουργία πνευμόνων και συριγμός.....	50

΄B ΜΕΡΟΣ-ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ:

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	52
1.1. Υποβιταμίνωση κύησης (σε βιταμίνη D) και τι μπορεί να προκαλέσει.....	52
1.2.Σκοπός της μελέτης.....	54
2.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	
2.1.Χαρακτηριστικά δείγματος.....	54
2.2.Δεδομένα και συλλογή δειγμάτων.....	55
2.3.Στατιστική ανάλυση.....	56
3.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	56
4.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	59
<u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>	61

Α ΜΕΡΟΣ-ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1.Βιταμίνη D

1.1.1.Ορισμός

Ως βιταμίνες ορίζουμε κάποιους βασικούς διαιτητικούς παράγοντες, οι οποίοι ακόμα και σε πολύ μικρές ποσότητες είναι απαραίτητοι για την ομαλή λειτουργία του σώματος. Διακρίνονται σε υδατοδιαλυτές και λιποδιαλυτές.

Πιο συγκεκριμένα η βιταμίνη D είναι ένα μικροθρεπτικό συστατικό που είναι απαραίτητο για την υγεία σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Απαντάται σε πολλές μορφές, οι οποίες προκύπτουν από την ακτινοβολία των στεροειδών που είναι πρόδρομες ενώσεις της βιταμίνης αυτής. Οι δύο σπουδαιότερες μορφές για τη διατροφή του ανθρώπου είναι η χοληκαλσιφερόλη (D3) και η εργοκαλσιφερόλη (D2), ενώ ο μεταβολίτης 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη (25-υδροξυβιταμίνης D3) είναι ένα φυσικό μέρος της τροφικής αλυσίδας από την εμφάνιση της στα ζωικά προϊόντα (Bendik et al., 2014). Η D3 είναι η μορφή που συντίθεται στα ζωικά επιδερμικά κύτταρα υπό την δράση του φωτός, από την 7 -δευδροχοληστερόλη και η D2 που σχηματίζεται από την εργοστερόλη (απαντά στη ζύμη). Πρόκειται για μία λιποδιαλυτή βιταμίνη, δηλαδή διαλύεται και αποθηκεύεται στο λίπος του οργανισμού (Μπόσκου, 2004; Virmani, 2006; Malesa-Cieciewicz & Usydus, 2015).

1.1.2. Η ιστορία της βιταμίνης D (Bendik et al., 2014).

Η ιστορία της βιταμίνης D συνδέεται με τη πρώτη επιστημονική περιγραφή της ασθένειας των οστών ,της ραχίτιδας, από τον Wistler το 1645 (Norman, 2012). Δύο αιώνες αργότερα ήταν ο Shutte που παρατήρησε τη χρησιμότητα του μωρουνέλαιου στη θεραπεία της ραχίτιδας και της οστεομαλακίας το 1824. Η μελέτη για αντι-ραχιτικό παράγοντα έληξε στις αρχές του εικοστού αιώνα, όταν ο Mellanby μπόρεσε να αποδείξει μέσα από μία σειρά μελετών (1919-1924), ότι ένα θρεπτικό συστατικό της διατροφής αποτελούσε τον αντι-ραχιτικό παράγοντα για τη πρόληψη της ραχίτιδας (Mellanby, 1919; 1976; Platt, 1956). Λίγο μετά, η βιταμίνη D εγκαινιάστηκε χωρίς τον χαρακτηρισμό της χημικής δομής. Το 1919, οι Hudschinsky έδειξαν παράλληλα ότι το υπεριώδες φως ήταν σε θέση να βελτιώσει τη ραχίτιδα αυξάνοντας την ασβεστοποίηση στα ραχιτικά παιδιά (Huldschinsky, 1919; 1926). Και τα δύο ευρήματα για τη πρόληψη της ραχίτιδας, δηλαδή το μωρουνέλαιο και το υπεριώδες φως, παρέμειναν ανεξάρτητες παρατηρήσεις μέχρι τη στιγμή όπου ο Hess και ο Weinstock απέδειξαν ότι ο αντι-ραχιτικός παράγοντας βιταμίνη D αποτελούσε προϊόν από την υπεριώδη ακτινοβολία στο δέρμα (Hess &

Weinstock, 1925). Το 1936, ο Windaus και οι συνεργάτες του προσδιόρισαν τη χημική δομή των λιποδιαλυτών σεκο-στεροειδών της βιταμίνης D (Windaus et al., 1936).

1.1.3.Ο ρόλος και η δράση της

Η βιταμίνη D είναι ένα θρεπτικό συστατικό τόσο σημαντικό όσο και το ασβέστιο για τη σκελετική υγεία. Είναι απαραίτητη για τη διατήρηση συγκεντρώσεων ασβεστίου μέσα σε ένα στενό φυσιολογικό εύρος (Reid & Bolland, 2014). Αυτή η λειτουργία είναι ζωτικής σημασίας καθώς το ιόν ασβεστίου είναι απαραίτητο για μία μεγάλη ποικιλία κυτταρικών και μεταβολικών διεργασιών στο σώμα. Για να γίνει διασφάλιση ασβεστίου πέρα από την εντερική απορρόφηση, το ασβέστιο αποθηκεύεται στο σκελετό και δρα ως μεγάλη δεξαμενή ασβεστίου που ελέγχεται κυρίως από PTH και βιταμίνη D (Bendik et al., 2014).

Οι άνθρωποι λαμβάνουν βιταμίνη D από την υπεριώδη ακτινοβολία B, εάν όμως δεν είναι διαθέσιμη σε αρκετές ποσότητες τότε η βιταμίνη D θα πρέπει να λαμβάνεται από τη τροφή ή απο συμπληρώματα (Holick, 2007). Η βιταμίνη D είτε λαμβάνεται από τη τροφή είτε από την ηλιακή ακτινοβολία που προσαρμόζεται καλά στο ανθρώπινο σώμα (Liu, 2013; Bendik et al., 2014).

Η έκθεση της 7-δευδροχοληστερόλης στα βασικά και υπερβασικά στρώματα της επιδερμίδας σε υπεριώδη B (UVB) φωτός με μήκος κύματος 290-315 nm είναι αναγκαία για το σχηματισμό της προβιταμίνης D₃. Η μεταγενέστερη μετατροπή είναι μια μη-ενζυματική διεργασία που περιλαμβάνει ένα θερμικό ισομερισμό της προβιταμίνης D₃ για την παραγωγή της βιταμίνης D₃ (Holick, 2011). Αυτή, η βιταμίνη D₃, μετατρέπεται ταχέως σε 25-υδροξυβιταμίνη D₃ στο ήπαρ. Η περιεκτικότητα της βιταμίνης D αξιολογείται μετρώντας τα κυκλοφορούντα επίπεδα ορού της 25-υδροξυβιταμίνης D, η οποία αποτελεί το άθροισμα της δερματικής σύνθεσης (βιταμίνη D₃) ή της διαιτητικής συνεισφοράς (βιταμίνη D₃ και βιταμίνη D₂). Η 25-υδροξυβιταμίνη D₃ πρέπει να υδροξυλιώνεται περαιτέρω στο νεφρό (ή τοπικά σε άλλα όργανα) για το σχηματισμό της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D₃, που είναι η ενεργός ενδογενής ορμόνη, η οποία είναι υπεύθυνη για τις περισσότερες από τις φυσιολογικές δράσεις της βιταμίνης D μέσω της σύνδεσης προς τον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR). Η προερχόμενη από τα φυτά βιταμίνη D₂ υποβάλλεται σε επεξεργασία με τον ίδιο τρόπο. Η συνεχόμενη μοριακή δράση των βιταμινών D₂ και D₃ πιστεύεται ότι είναι πανομοιότυπη, ενώ στην ουσία μόνο η 1,25-διυδροξυ βιταμίνη D₃ είναι η ενδογενής ορμόνη, ενώ η βιταμίνη 1,25-διυδροξυβιταμίνη D₂ αποτελεί μιμητική ορμόνη. Για αυτό το λόγο, η βιταμίνη D₃ έχει αναφερθεί να είναι ανώτερη από τη βιταμίνη D₂ από την άποψη της βιοδιαθεσιμότητας και τη

διατήρηση της κατάστασης της βιταμίνης D. Μόνο μια μελέτη ανέφερε ότι οι 2 αυτές βιταμίνες, D2 και D3 ,είχαν την ίδια δράση (Pitt & Haussler, 1977; Bendik et al., 2014).

Η καλσιτριόλη (η ενεργή μορφή της βιταμίνης) θεωρείται απαραίτητος παράγοντας για την απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου από τον εντερικό βλεννογόνο, συμβάλλει στη μείωση της απέκκρισης ασβεστίου από τα νεφρά, διεγείροντας την επαναρρόφησή του στα νεφρικά σωληνάκια και αναστέλλει άμεσα την έκκριση παραθορμόνης επιδρώντας στα επινεφρίδια.

Είναι χαρακτηριστικό ότι χωρίς την παρουσία της βιταμίνης D, η διαιτητική απορρόφηση ασβεστίου από τον εντερικό βλεννογόνο δεν θα ξεπερνούσε το 10-15% της συνολικής πρόσληψης. Σε άτομα όμως με φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D στον οργανισμό τους, το λεπτό έντερο απορροφά περίπου το 30% του προσλαμβανόμενου ασβεστίου από τις τροφές.

Ακόμα λοιπόν και αν η πρόσληψη ασβεστίου ενός ατόμου είναι επαρκής, χωρίς τη βιταμίνη D, το ασβέστιο δεν μπορεί να απορροφηθεί ικανοποιητικά (Παπαβασιλείου, 2008).

Η βιταμίνη D είναι απαραίτητη στον οργανισμό για το μεταβολισμό του ασβεστίου, του φωσφόρου και για υγιή ,δυνατά οστά (Reid & Bolland, 2014). Η έλλειψη βιταμίνης D κάνει τα κόκαλα αδύνατα και εύθραυστα (Virmani, 2006). Εκτός από το πολύ σημαντικό ρόλο της βιταμίνης στην απορρόφηση του ασβεστίου, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι συντελεί στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού ,αναπαραγωγικού, σκελετικού, δερματικού συστήματος ,αλλά βοηθά και στην ενδυνάμωση του μυϊκού συστήματος. Επίσης βοηθάει στην αποφυγή λοιμώξεων και αντιδράσεων αυτοανοσίας (Holick, 2007). Η μειωμένη δύναμη, ο μυϊκός συντονισμός και η ισορροπία αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για κατάγματα λόγω πτώσεων σε ηλικιωμένα άτομα (Bacon, 2013) .Επιπλέον, επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν πως η χρόνια έλλειψη βιταμίνης D είναι να δυνατόν να αυξήσει τον κίνδυνο κάποιων χρόνιων παθήσεων, όπως διαβήτη, καρκίνου, ισχαιμική καρδιακή νόσο, σκλήρωση και ρευματοειδής αρθρίτιδα (Calvo & Whiting, 2005; Liu, 2013).

Έχει παρατηρηθεί ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D και οι οστικές παθήσεις, συνοδεύονται συχνά από αδυναμία των σκελετικών ή του καρδιακού μυός, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η βιταμίνη D μπορεί να δρα στα μυϊκά κύτταρα (Παπαβασιλείου, 2008).

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D φαίνεται πως επανεμφανίζεται ως συχνό πρόβλημα που προσβάλλει τα νεογνά και τις μητέρες τους (Nicolaidou et al., 2006).

Τα δεδομένα για την επάρκεια της βιταμίνης D στα πρόωρα νεογνά είναι περιορισμένα. Ένα σημαντικό τμήμα της οστικής επιμετάλλωσης λαμβάνει χώρα το τρίτο τρίμηνο και είναι γνωστό ότι τα πρόωρα νεογνά διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο οστεοπενίας (Rigo et al., 2000). Ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην εμφάνιση οστεοπενίας σε πρόωρα νεογνά είναι η ανεπαρκής πρόσληψη ασβεστίου, φωσφόρου και βιταμίνης D (Demarini, 2005). Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η χορήγηση βιταμίνης D αυξάνει σημαντικά την απορρόφηση ασβεστίου σε νεογνά με βάρος γέννησης < 1500 gr (Pitt & Haussler, 1977; Senterre & Salle 1982; Senterre et al., 1983).

Στα παιδιά η έλλειψη βιταμίνης D προκαλεί ραχίτιδα (Holick, 2007). Η ραχίτιδα είναι νόσος που χαρακτηρίζεται από κακή ανάπτυξη και αδυναμία των οστών. Συνοδεύεται από καθυστερημένη ανάπτυξη των παιδιών και ανεπάρκειες του συστήματος άμυνας του σώματος. Σε σοβαρές περιπτώσεις είναι δυνατόν να εκδηλωθούν και σπασμοί (Pitt & Haussler, 1977).

Στους ενήλικες η έλλειψη βιταμίνης D, προκαλεί την οστεομαλακία. Η οστεομαλακία χαρακτηρίζεται από αδύναμα, εύθραυστα οστά, κατάγματα, οστικό πόνο και γενικευμένη αδυναμία. Επίσης και η οστεοπόρωση σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D (Bacon, 2013; Reid & Bolland, 2014).

Από την άλλη μεριά, η υπερβολική λήψη βιταμίνης D μπορεί να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα όπως ναυτία, εμετούς, αδυναμία, σύγχυση και πιθανόν ανωμαλίες του ρυθμού της καρδιάς.

Η λήψη βιταμίνης D δεν πρέπει να γίνεται χωρίς τη συμβουλή του γιατρού. Είναι απαραίτητο άτομα που πιστεύουν ότι κινδυνεύουν από έλλειψη της βιταμίνης αυτής να ενημερώνουν τους γιατρούς τους εάν λαμβάνουν οποιαδήποτε συμπληρώματα διατροφής ή φαρμακευτικά σκευάσματα βιταμινών.

Τα άτομα που κινδυνεύουν περισσότερο από έλλειψη βιταμίνης D είναι:

Τα βρέφη που η διατροφή τους βασίζεται αποκλειστικά στο μητρικό θηλασμό, τα βρέφη που λαμβάνουν καθημερινά λιγότερο από 2 φλιτζάνια γάλατος ενισχυμένου σε βιταμίνη D, οι άνθρωποι με σκούρο χρώμα δέρματος, οι άνθρωποι που έχουν πολύ περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία (Glerup et al., 2000), ασθενείς με παθήσεις που χαρακτηρίζονται από δυσαπορρόφηση: παγκρεατίτιδα, κυστική ίνωση, κοιλιοκάκη. Επίσης ασθενείς που λόγω κάποιας νόσου, έχουν υποβληθεί σε αφαίρεση μέρους του εντέρου τους, ασθενείς με ηπατικές ή νεφρικές παθήσεις ή ασθένειες του μεταβολισμού με έλλειψη κάποιου ενζύμου και τέλος οι άνθρωποι που ζουν στο βόρειο ημισφαίριο κατά τους χειμερινούς μήνες.

Η περιορισμένη έκθεση στον ήλιο είναι αρκετή για να μπορεί ο οργανισμός να έχει ικανοποιητικές ποσότητες βιταμίνης D, αντίθετα η υπερβολική έκθεση στον ήλιο, προκαλεί καρκίνο του δέρματος (Calvo & Whiting, 2005).

1.1.4. Πηγές πρόσληψης και ημερήσιες ανάγκες

Πολύ λίγα τρόφιμα στη φυσική τους μορφή περιέχουν βιταμίνη D. Υπάρχουν μερικά φυσικά απαντώμενες πηγές τροφίμων που περιέχουν βιταμίνη D. Για το λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια στην Ελλάδα έχουν κυκλοφορήσει και προϊόντα εμπλουτισμένα (γαλακτοκομικά, χυμοί, δημητριακά πρωινού, μαργαρίνες) με βιταμίνη D, συμβάλλοντας έτσι στην αύξηση της πρόσληψης της συγκεκριμένης βιταμίνης (Calvo & Whiting, 2010).

Ορισμένα φυτά που χρησιμοποιούνται ως τρόφιμα, μπορούν να περιέχουν εργοστερόλη, αλλά αυτή η μορφή προβιταμίνης δεν μετατρέπεται σε βιταμίνη D₂. Η βιταμίνη D₃ δεν βρίσκεται σε τροφιμογενείς φυτά. Στα φυτά, η εμφάνιση των ενώσεων που σχετίζονται με τη βιταμίνη D₃ σπανίζουν. Τρόφιμα ζωικής προέλευσης όπως διάφορα λιπαρά ψάρια (σολομός, σαρδέλα, τόνος, ρέγγα) και αυγά, αποτελούν τις κύριες φυσικές πηγές της βιταμίνης D₃.

Από τη στιγμή που ανακαλύφθηκε η βιταμίνη D, συσχετίστηκε με τα προϊόντα των λιπαρών ψαριών. Αυτό προήλθε από την πρώιμη παρατήρηση ότι το ποσό της βιταμίνης D σε ένα κουταλάκι του γλυκού μουρουνέλαιο ήταν αρκετό για να αποτρέψει τη ραχίτιδα στα βρέφη. Το μουρουνέλαιο εξακολουθεί να είναι το έλαιο ήπατος ψαριών που περιέχει τις μεγαλύτερες ποσότητες βιταμίνης D₃. Τα ιχθυέλαια από συκώτι ψαριών, εκτός από τα άλλα θρεπτικά συστατικά που μπορεί να περιέχουν, περιέχουν και υψηλά επίπεδα της βιταμίνης A. Μεγάλες διακυμάνσεις στην περιεκτικότητα σε βιταμίνη D₃ βρέθηκαν εντός του ίδιου είδους, αλλά επίσης μεταξύ των διαφορετικών ειδών ψαριών (Malesa-Cieciewicz & Usydus, 2015).

Πέρα από τα παραπάνω τα άγρια μανιτάρια μπορούν να είναι μια καλή διατροφική πηγή βιταμίνης D₂. Ωστόσο, τα μανιτάρια που κυκλοφορούν στο εμπόριο, π.χ. το λευκό μανιτάρι, δεν περιέχουν ή περιέχουν μόνο πολύ μικρές ποσότητες της βιταμίνης D₂. Η περιεκτικότητα σε βιταμίνη D₂ σε μανιτάρια του εμπορίου μπορεί να αυξηθεί με UVB έκθεση κατά τη διάρκεια της καλλιέργειας ή της διαδικασίας μετά τη συγκομιδή. Η συγκέντρωση της βιταμίνης D στα αυγά μπορεί να ποικίλλει από 0,4 έως 12,1 μg. Σε ένα παρόμοιο εύρος βρίσκονται και τα εντόσθια. Άλλα προϊόντα ζωικής προέλευσης, όπως το χοιρινό, το βόειο κρέας, το κοτόπουλο και το μυϊκό κρέας είναι χαμηλής περιεκτικότητας σε βιταμίνη D. Έχει παρατηρηθεί ότι με τον εμπλουτισμό της τροφής των ζώων με βιταμίνη D₃, η περιεκτικότητα σε βιταμίνη D₃ μπορεί να

αυξηθεί στους μύς και στο ήπαρ των βοοειδών, έως 4.6 μg/ 100 g ιστού και 99,6 μg/100 g ιστού, αντίστοιχα. Τα γάλατα πέρα των εμπλουτισμένων, έχει αποδειχθεί ότι δεν περιέχουν καθόλου ή περιέχουν πολύ μικρές ποσότητες της βιταμίνης D, ενώ στα γαλακτοκομικά προϊόντα, όπως το βούτυρο και το τυρί, έχει αποδειχθεί ότι η περιεκτικότητα σε βιταμίνη A είναι υψηλότερη, αλλά σε ποσότητες τέτοιες όπου η βιταμίνη D εξακολουθεί να θεωρείται πολύ χαμηλή. Σε γενικές γραμμές, το μαγείρεμα των νοικοκυριών φαίνεται να έχει κάποια επίδραση στη σταθερότητα της βιταμίνης D, το οποίο εξαρτάτε τόσο από το ίδιο το τρόφιμο όσο και με τη διαδικασία θέρμανσης που χρησιμοποιείται (Πίνακας 1.1) (Bendik et al., 2014; McDonnell et al., 2014).

Η κύρια όμως πηγή της βιταμίνης στον άνθρωπο θεωρείται η σύνθεσή της στο δέρμα. Συγκεκριμένα, η βιταμίνη D μπορεί να συντεθεί στον οργανισμό, κατόπιν έκθεσης της επιδερμίδας στην ηλιακή ακτινοβολία. Όταν από το στεροειδές 7-δεϋδροχοληστερόλη που φυσιολογικά υπάρχει σε μεγάλες ποσότητες στην επιδερμίδα του ανθρώπου, απορροφηθεί η υπεριώδης ακτινοβολία (UV), παράγεται η προβιταμίνη D η οποία με μια σύνθετη διαδικασία στο ήπαρ και τα νεφρά καταλήγει στην ενεργή μορφή της βιταμίνης (1,25 διυδροξυχοληκαλσιφερόλη) (Pitt & Haussler, 1977; Glerup et al., 2000; Calvo & Whiting, 2010; Liu, 2013; Malesa-Ciecawicz & Usydus, 2015).

Υπολογίζεται ότι η έκθεση του δέρματός μας για 10-15 λεπτά ημερησίως (π.χ. πρόσωπο, χέρια λαιμός) αρκεί για να μας παρέχει την ποσότητα βιταμίνης D που χρειαζόμαστε (Calvo & Whiting, 2005).

Παρά το γεγονός ότι η μέτρια έκθεση στον ήλιο από τα χέρια και τα πόδια το καλοκαίρι για 5-30 λεπτά μεταξύ των ωρών 10 π.μ. και 3 μ.μ. δύο φορές την εβδομάδα είναι αρκετά για να παράγει αρκετή βιταμίνη D3 στο σώμα (Holick, 2007), είναι εκπληκτικό το γεγονός ότι πολλοί πληθυσμοί που ζουν σε αυτά τα προνομιακά γεωγραφικά πλάτη αποτυγχάνουν στο να επιτευχθεί αυτός ο στόχος. Κατά τη διάρκεια του χειμώνα, όταν η παραγωγή της βιταμίνης D3 από τον ήλιο μειώνετε σημαντικά, επαρκή επίπεδα βιταμίνης D μπορεί να επιτευχθούν μόνο με έκθεση σε ακτίνες UVB από εσωτερικές μονάδες μαυρίσματος, ή από μια καθημερινή διατροφή εμπλουτισμένων τροφίμων ή λίγα επιλεγμένα είδη διατροφής. Αυτή η περιορισμένη λίστα επιλογών για να επιτευχθεί ένα επαρκές επίπεδο είναι ένας από τους λόγους, για τους οποίους η χρήση των διατροφικών συμπληρωμάτων βιταμίνης D έχει γίνει τόσο δημοφιλές. Σήμερα είναι η πιο εφαρμοσμένη και ασφαλή επιλογή για την επίτευξη επαρκούς βιταμίνης D επίπεδα πρόσληψης (Holick, 2007; Calvo & Whiting; 2010; Bendik et al., 2014).

Το επίπεδο της δερματικής σύνθεσης βιταμίνης D3 επηρεάζεται κυρίως από την ποσότητα της ηλιακής ακτινοβολίας UVB που φθάνει στο ανθρώπινο δέρμα. Περιγράφηκε ότι η σύνθεση

βιταμίνης D3 στο δέρμα μειώνεται με την ηλικία, η οποία οφείλεται εν μέρει σε μια πτώση του 7-δευδροχοληστερόλης και στις μορφολογικές αλλαγές που οφείλονται σε βιολογική γήρανση (Bacon, 2013). Οι Matsuoka et al. (1991), παρατήρησαν ότι οι Καυκάσιοι και οι Ασιάτες που έχουν ελαφρύτερη μελάγχρωση του δέρματος από την ακτινοβολία UVB παράγουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ορού βιταμίνης D3 σε σχέση με τις ομάδες Αφρικανών Αμερικανών και τις ομάδες της Ανατολικής Ινδίας. Δεν είναι έκπληξη ότι η μελάγχρωση του δέρματος μειώνει το σχηματισμό της βιταμίνης D3. Αυτός ο τόνος του δέρματος εξαρτάται από την αυξημένη έκθεση στον ήλιο. Εκτός από τη πιο σκούρα χρώση του δέρματος, η δερματική παραγωγή βιταμίνης D3 μπορεί να μειωθεί για πολλούς άλλους λόγους, όπως η σοβαρή ατμοσφαιρική ρύπανση στις μεγάλες πόλεις, η λιγότερο υπαίθρια δραστηριότητα ως συνέπεια της ανθυγιεινής αλλαγής του τρόπου ζωής, από την ακινησία στους ηλικιωμένους πληθυσμούς, τη τοπική εφαρμογή των αντηλιακών προϊόντων με υψηλό παράγοντες προστασίας από τον ήλιο ή από ρουχισμό. Ως εκ τούτου, η διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D μέσω των τροφίμων ή συμπληρωμάτων παίζει ζωτικό ρόλο στη διατήρηση υγιών επιπέδων της βιταμίνης D (Glerup et al., 2000; Calvo & Whiting, 2010; Bendik et al., 2014).

Ένας αποδεκτός βιοχημικός δείκτης για την κατάσταση της βιταμίνης D στο γενικό πληθυσμό είναι η μέτρηση της συγκέντρωσης της 25-υδροξυβιταμίνης D στα επίπεδα του ορού, η οποία αποτελεί την ενεργό μορφή της βιταμίνης D και αντικατοπτρίζει τόσο την πρόσληψη βιταμίνης D όσο και την παραγωγή της ενδογενούς βιταμίνης D. Ο Lips έχει κατατάξει τα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D σε τέσσερα στάδια: Σοβαρή ανεπάρκεια (<12,5 nmol / L), ανεπάρκεια (12,5-25 nmol / L), ήπια ανεπάρκεια (25-50 nmol / L), κορεσμός (> 50 nmol / L) (Malesa-Ciecawicz & Usydus, 2015). Τα κατώτατα όρια για σοβαρή ανεπάρκεια και ανεπάρκεια είναι αδιαμφισβήτητα. Ωστόσο, η διαμάχη έχει προκύψει για τον καθορισμό των συνόρων μεταξύ της ήπιας ανεπάρκειας και του κορεσμού. Το 2011, το Ινστιτούτο Ιατρικής (IOM) πρότεινε το επίπεδο των 50 nmol / L στον ορό, ως τη τιμή με την οποία θα καλύπτεται το 97,5% των αναγκών της βιταμίνης D του πληθυσμού, ενώ η Endocrine Society (ES) όρισε να είναι υψηλότερη: 75 nmol / L (Holick et al., 2011). Όλα τα επίπεδα ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένης της ήπιας ανεπάρκειας, πρέπει να προληφθούν μέσω των συμπληρωμάτων (Calvo & Whiting, 2010; Bendik et al., 2014).

Το 2008, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής εξέδωσε μια ενημέρωση κατευθυντήριων γραμμών για την πρόσληψη της βιταμίνης D και για την πρόληψη της ραχίτιδας. Διπλασίασαν τη συνιστώμενη δόση της βιταμίνης D για τα παιδιά σε 400 IU ανά ημέρα, ξεκινώντας από τις πρώτες μέρες της ζωής και συνεχίζοντας σε όλη τη διάρκεια της εφηβείας. Το 2010, το Ινστιτούτο Ιατρικής (IOM) δημοσίευσε τις αναθεωρημένες Διαιτητικές προσλήψεις αναφοράς

(DRI) για το ασβέστιο και τη βιταμίνη D και τριπλασίασε τις συστάσεις για τη πρόσληψη της βιταμίνης D έως 600 IU την ημέρα για τα παιδιά και για όλους τους ενήλικες μέχρι την ηλικία των 69 χρόνων (Glerup et al., 2000; Calvo & Whiting, 2010; Bendik et al., 2014).

Το 2010, το Ινστιτούτο Ιατρικής (IOM) εισήγαγε τη νέα διαιτητική πρόσληψη αναφοράς (DRI) για τη βιταμίνη D με σκοπό να αναθεωρήσει τις μέχρι τότε τιμές που ήταν από το 1997 (Institute of Medicine, 2011). Τα DRIs αποτελούν την επαρκή διατροφική πρόδληψη για όλα τα θεραπευτικά συστατικά. Το Ινστιτούτο Ιατρικής (IOM) έχει θέσει η διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης D (RDA) να είναι έως 600 IU την ημέρα για το γενικό πληθυσμό και 800 IU την ημέρα για άτομα 70 χρόνων και άνω (Bacon, 2013). Το 1 IU αποτελεί το βιολογικό ισοδύναμο των 0,025 μg βιταμίνης D₃. Το ανεκτό ανώτερο επίπεδο πρόσληψης ή αλλιώς και UL (Ανώτερο Επίπεδο πρόσληψη), το οποίο αντιπροσωπεύει το ασφαλές ανώτατο όριο, ορίστηκε σε 4000 IU ημερησίως για την πρόσληψη βιταμίνης D (Calvo & Whiting, 2010; Ross et al., 2011; Linke, 2013; Bendik et al., 2014).

Το 2012, οι Διατροφικές εταιρίες της Γερμανίας, της Αυστρίας και της Ελβετίας έθεσαν τη συνιστώμενη πρόσληψη βιταμίνης D στα 800 IU ημερησίως, τόσο για τα άτομα που δεν μπορούσαν να εκτεθούν σε ακτινοβολία UVB όπως επίσης και για όλες τις ηλικίες ξεκινώντας από 1 έτους. Επιπλέον, οι διαμορφωτές της κοινής γνώμης ολοένα και συνιστούσαν υψηλότερη ημερήσια πρόσληψη για τη βιταμίνη D, δηλαδή 800 και 1000 IU ή ακόμη υψηλότερα, τόσο για τα άτομα που διατρέχουν κίνδυνο ή ακόμα και για ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας. Η πρόσφατη δήλωση του Διεθνές Ιδρύματος Οστεοπόρωσης (IOF) και οι κατευθυντήριες γραμμές των ΗΠΑ δείχνουν ότι θα χρειαστούν υψηλότερες δόσεις της βιταμίνης D για να επιτευχθεί το επιθυμητό επίπεδο της 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό δηλαδή τα 75 nmol / L για τους ανθρώπους που βρίσκονται σε κίνδυνο ή για ηλικιωμένα άτομα (Calvo & Whiting, 2010; Linke & Bacon, 2013; Bendik et al., 2014).

Για τα πρόωρα νεογνά δεν υπάρχει συμφωνία ως προς τη δόση της χορηγούμενης βιταμίνης D και την επίδρασή της σε σχετικούς βιοχημικούς δείκτες. Οι τιμές αναφοράς της βιταμίνης D δεν έχουν επακριβώς καθοριστεί, ωστόσο οι ειδικοί προτείνουν ως στόχο τιμή πάνω από 30 ng/ml (Vieth et al., 2007; ESPGHAN, 2010).

Η Αμερικανική Εταιρία Παιδιατρικής προτείνει χορήγηση τουλάχιστον 400IU(=10 μg) βιταμίνης D ημερησίως για την πρόληψη της ραχίτιδας σε υγιή τελειόμηνα νεογνά (Wagner et al., 2008). Η Ευρωπαϊκή Εταιρία Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας και Διατροφής πρότεινε το 2010 πρόσληψη 800 – 1500 IU βιταμίνης D ημερησίως για να επιτευχθεί η τιμή στόχος των 30 ng/ml (Agostoni et al., 2010). Το 2011 η Ενδοκρινολογική Εταιρεία πρότεινε ημερήσια δόση

2000 IU βιταμίνης D για 6 εβδομάδες για τη θεραπεία βρεφών ηλικίας 0-1 έτους με ανεπάρκεια βιταμίνης D (Holick et al., 2011; Linke, 2013).

Πίνακας 1.1: Η περιεκτικότητα της βιταμίνης D σε ακατέργαστα προϊόντα, επεξεργασμένα τρόφιμα και σε εμπλουτισμένα τρόφιμα (Bendik et al., 2014; McDonnell et al., 2014).

Κατηγορία	Είδος	Τρόφιμα	μg Vitamin D/100g	IU Vitamin D/100g
<i>1.Ακατέργαστα προϊόντα</i>	Ψάρι	Ρέγγα	2.2 - 38.0	88 - 1,520
	Ψάρι	Σολομός	4.2 - 34.5	168 - 1,380
	Ψάρι	Ιππόγλωσσος	4.7 - 27.4	188 - 1,094
	Ψάρι	Πέρκα	0.3 - 25.2	12 - 1,012
	Ψάρι	Πέστροφα	3.8 - 19.0	152 - 760
	Ψάρι	Τόνος	1.7 - 18.7	68 - 748
	Ψάρι	Σκουμπρί	0.5 - 15.5	20 - 620
	Ψάρι	Μπακαλιάρος	0.5 - 6.9	20 - 276
	Μανιτάρι	Μορχέλλη	4.2 - 6.3	168 - 252
	Μανιτάρι	Λευκά	0 - 0.2	0 - 8
	Μανιτάρι	Άγρια	0.3 - 29.8	10 - 1,192
	Ζωικά προϊόντα	Χοιρινό κρέας	0.1 - 0.7	4 - 28
	Ζωικά προϊόντα	Βόειο κρέας	0 - 0.95	0 - 38

	Ζωικά προϊόντα	Κρέας κοτόπουλου	0 - 0.3	0 - 12
	Ζωικά προϊόντα	Βοδινό συκώτι	0 - 14.1	0 - 560
	Ζωικά προϊόντα	Αυγά	0.4 - 12.1	28 - 480
2.Επεξεργασμένα τρόφιμα	Ψάρι	Τόνου (παλαμίδα), λάδι από το συκώτι	144,400	5,776,000
	Ψάρι	Ιππόγλωσσα ήπατος πετρελαίου	13,400	536,000
	Ψάρι	Το μουρουνέλαιο	137.5 - 575.0	5,500 - 23,000
	Ψάρι	Κονσέρβες ροζ σολομός	12.7 - 43.5	508 - 1,740
	Ψάρι	Οι σαρδέλες κονσέρβα	3.2 - 10	128 - 400
	Ψάρι	Καπνιστός σολομός	4.9 - 27.2	196 - 1,088
	Μανιτάρι	Ακτινοβολιμένα μανιτάρια	6.6 - 77.4	264 - 3,094
	Γαλακτοκομικά	Βούτυρο	0.2 - 2.0	8 - 80
	Γαλακτοκομικά	Τυρί	0 - 0.1	0 - 4
3.Εμπλουτισμένα τρόφιμα	Δημητριακά	Corn Flakes	2 - 4.7	87 - 189
	Ποτά	Πορτοκαλάδα	1.1	44
	Ποτά	Βυνοποιημένο ποτό μείγμα, σε	3	123

		σκόνη		
	Γαλακτοκομικά	Γάλα	1.1 - 2.0	42 - 79
	Γαλακτοκομικά	Τυρί	2.6 - 25.0	102 - 1,000

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ

2.1.Προωρότητα

2.1.1.Ορισμοί

Η διάρκεια της ανθρώπινης κύησης διαρκεί περίπου 40 εβδομάδες, κατά τη διάρκεια των οποίων το έμβρυο μεγαλώνει, τα όργανα του ωριμάζουν και τα θρεπτικά συστατικά αποθηκεύονται, προετοιμάζοντας το βρέφος για τη μετάβαση 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 αύξησης και ανάπτυξης, καθώς και τη συσσώρευση θρεπτικών συστατικών. Αποτελεί στην ουσία την βιολογική ανωριμότητα για εξωμήτρια ζωή, καθώς το έμβρυο δεν έχει ωριμάσει, δεν έχει επέλθει η πλήρη ανάπτυξη του, στην οποία τα συστήματα των οργάνων του μπορούν να στηρίξουν την εξωμήτρια ζωή (Κατσιλάμπρου, 2003).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) (WHO, 1997) έχει ορίσει ως πρόωρα ή όχι τελειόμηνα νεογνά εκείνα που γεννιούνται πριν από τις 37 εβδομάδες της κύησης. Αν και η ομάδα των βρεφών με τη μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνησιμότητα είναι εκείνα που γεννήθηκαν σε λιγότερο από 32 εβδομάδες, τα βρέφη που γεννήθηκαν μεταξύ 32 και 36 εβδομάδων αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο αριθμό των πρόωρων γεννήσεων (Κατσιλάμπρου et al., 2000; Baylev, 2014).

Τα πρόωρα νεογνά ταξινομούνται ανάλογα με το βάρος γέννησης και την ηλικία κύησης. Ο πίνακας 2 συνοψίζει τον τρόπο ταξινόμησης των πρόωρων νεογνών.

Πίνακας 2.1. Ταξινόμηση πρόωρης γέννησης και βάρους γέννησης (Hay, 1996 & Κατσιλάμπρου, 2003; Bayley, 2014)

Ωριμότητα σύμφωνα με την ηλικία κύησης (GA)

Πρόωρα: <38 εβδομάδες

Τελειόμηνα: 38-42 εβδομάδες

Γεννηθέντα: μετά την 42η εβδομάδα

Βάρος γέννησης

Χαμηλό βάρος γέννησης (LBW): <2500γρ

Πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (VLBW): <1500γρ

Εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης (ELBW):<1000γρ

Βάρος γέννησης ανάλογα με την ηλικία κύησης

Ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης (IUGR): βάρος<3ης εκατοστιαίας θέσης

Χαμηλό για την ηλικία κύησης(SGA): βάρος<10ης εκατοστιαίας θέσης

- ✓ Ασύμμετρη(SGA): βάρος μόνο <10η εκατοστιαία θέση -οξεία υποθρεψία ή ανεπάρκεια πλακούντα
- ✓ Συμμετρική(SGA):βάρος, μήκος ,περίμετρος κεφαλής<10η εκατοστιαία θέση -παρατεταμένη υποθρεψία ,γενετική διαδικασία ή γενετικές ανωμαλίες.

Κατάλληλο για τη ηλικία κύησης (AGA): βάρος μεταξύ 10ης και 90ης εκατοστιαίας θέσης

Αυξημένο σε σχέση με την ηλικία κύησης (LGA): βάρος>90ης εκατοστιαίας θέσης

2.1.2.Αιτίες προωρότητας

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

✧ *Η χρήση καπνού:*

Το κάπνισμα έχει αναγνωριστεί ως ένα από τα πιο συνηθισμένα, δυσμενή αίτια κατά την έκβαση της εγκυμοσύνης. Το κάπνισμα είναι στενά συνδεδεμένο με αποκόλληση του πλακούντα, μειωμένο βάρος γέννησης και παιδική θνησιμότητα. Η σχέση όμως ανάμεσα στη χρήση καπνού και στη πρόωρη γέννηση είναι μάλλον μέτρια καθώς δεν είναι πάντοτε συνεπής. Η επίδραση του καπνίσματος στην έκβαση της εγκυμοσύνης εξαρτάται από το αν η εγκυμονούσα δεν διέκοπτε το κάπνισμα από την αρχή της κύησης. Πιο συγκεκριμένα έχει διαπιστωθεί ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για τις πρώην καπνίστριες που το εγκατέλειψαν πριν από την έναρξη της εγκυμοσύνης ή νωρίς στην εγκυμοσύνη (Castles et al., 1999; Raatikainen et al., 2006).

✧ *Η χρήση αλκοόλ:*

Τα υψηλά επίπεδα της χρήσης αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν προφανείς αρνητικές επιπτώσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου. Οι γυναίκες που καταναλώνουν περισσότερο από ένα ποτό την ημέρα, κατά μέσο όρο, έχουν αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (Jaddoe et al., 2007).

✧ *Παράνομη χρήση ναρκωτικών:*

Η μαριχουάνα και η κοκαΐνη είναι τα φάρμακα που έχουν μελετηθεί για τις πιθανές επιδράσεις τους στις πρόωρες γεννήσεις. Υπάρχουν λίγες ενδείξεις ότι η χρήση μαριχουάνας επηρεάζει τον πρόωρο τοκετό. Οι ψυχοδραστικές ουσίες και τα προϊόντα της καύσης που

προέρχονται από την πράξη του καπνίσματος θα μπορούσε να είναι επιβλαβή, αλλά δεδομένου ότι το κάπνισμα προκαλεί μόνο μέτρια αποτελέσματα, είναι πιθανό ότι το κάπνισμα μαριχουάνας θα μπορούσε να προκαλέσει μια αισθητή αύξηση του κινδύνου μέσω της εισπνοής των προϊόντων καύσης και μόνο.

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

✧ **Η ηλικία της μητέρας:**

Αρκετές μελέτες έχουν προσδιορίσει το νεαρό της ηλικίας της μητέρας ως ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για πρόωρο τοκετό. Οι Hediger et al. (1997) διαπίστωσαν ότι οι έφηβες (κάτω των 16 ετών κατά τη στιγμή της τελευταίας περιόδου τους), και ιδιαίτερα εκείνες που ότι είχαν γυναικολογικά ολοκληρωθεί, δηλαδή που απείχαν 2 έτη από την εμμηναρχή, διέτρεχαν το διπλάσιο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό σε σύγκριση με τον κίνδυνο που διέτρεχαν οι ενήλικες γυναίκες (ηλικίας 18 έως 29 ετών). Χρησιμοποιώντας στοιχεία γεννητικότητας από τις ΗΠΑ, οι Branum και Schoendorf (2005) βρήκαν ότι οι έφηβες διατρέχουν το διπλάσιο κίνδυνο για πολύ πρόωρο τοκετό (λιγότερο από 33 εβδομάδες κύησης) σε σύγκριση με τις ενήλικες νεαρές, ηλικίας 21 έως 24 ετών. Ο κίνδυνος μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας των εφήβων μητέρων. Δεν είναι γνωστό προς το παρόν αν ο αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού μεταξύ των νεαρών εφήβων οφείλεται σε βιολογικούς τους ανωριμότητα ή στον αυξημένο επιπολασμό άλλων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την εν γένει κακή κοινωνικοοικονομική τους κατάσταση (Dijplensis et al., 1997).

Γυναίκες ηλικίας 35 ετών και άνω διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Οι λόγοι για την αύξηση του κινδύνου για πρόωρο τοκετό στις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας δεν είναι γνωστές.

✧ **Βιολογικοί μηχανισμοί:**

Η έκθεση σε οξύ και το χρόνιο άγχος μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της γέννησης. Επίσης το κοινωνικοοικονομικό και το πολιτισμικό υπόβαθρο της μητέρας. Οι μητέρες που αντιμετωπίζουν υψηλά επίπεδα ψυχολογικού ή κοινωνικού στρες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης διατρέχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό (Galland & Elder, 2014).

✧ ***Το βάρος της μητέρας και ο Δείκτης μάζας σώματος(ΔΜΣ):***

Το χαμηλό επίπεδο της αύξησης του βάρους κατά την εγκυμοσύνη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Από μία σειρά ερευνών έχει προκύψει ότι το χαμηλό βάρος πριν την εγκυμοσύνη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Το ίδιο ισχύει και στη περίπτωση όπου η μητέρα είναι παχύσαρκη.

✧ ***Η πρόωρη ρήξη των υμένων:***

Η αιτία της πρόωρης ρήξης των υμένων παραμένει άγνωστη, όμως υπάρχουν δεδομένα που αποδεικνύουν ότι η λοίμωξη αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα (Goldenberg et al., 2008; Rocha et al., 2013)

✧ ***Λοίμωξη:***

Οι συστηματικές και οι ενδομήτριες λοιμώξεις του ουροποιητικού ,οδηγούν σε πρόωρο τοκετό. Τέτοιες είναι η ελονοσία, η πνευμονία, η σύφιλη και η πυελονεφρίτιδα.

✧ ***Ανωμαλίες μήτρας και τραχήλου:***

Η ανεπάρκεια τραχηλικού στομίου αλλά και άλλα ανατομικά προβλήματα της μήτρας και του τραχήλου μπορούν να οδηγήσουν σε πρόωρο τοκετό.

✧ ***Η διατάση της μήτρας***

✧ ***Νοσήματα της μητέρας:***

Όπως η χρόνια υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης πριν τη κύηση, ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, η περιοριστική πνευμονοπάθεια, το άσθμα, ο υπερθυροειδισμός, η μητρική καρδιακή νόσος, οι νεφρικές διαταραχές πριν την κύηση και οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης.

✧ ***Σύντομο χρονικό διάστημα τοκετού και επόμενης σύλληψης:***

Πολυάριθμες μελέτες έχουν αποδείξει ότι υπάρχει μια σύνδεση ανάμεσα στο χρονικό διάστημα μιας εγκυμοσύνης και της σύλληψης ενός άλλου παιδιού. Σε αυτή τη περίπτωση ακολουθεί μια σειρά δυσμενών περιγεννητικών αποτελεσμάτων ,όπως είναι ο πρόωρος τοκετός, το χαμηλό βάρος γέννησης και η θνησιγένεια.

✧ ***Οικογενειακό ιστορικό πρόωρου τοκετού (Goldenberg et al., 2008)***

✧ ***Εξωσωματική γονιμοποίηση:***

Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει προκαλέσει η χρήση των εξωσωματικών καθώς επίσης και άλλων θεραπειών υπογονιμότητας οι οποίες έχουν συσχετιστεί άμεσα με το πρόωρο τοκετό .

2.1.3.Προβλήματα πρόωρου νεογνού (Κώσταλος, 1996; Baylev, 2014)

Τα προβλήματα των πρόωρων νεογνών οφείλονται κυρίως στην ανατομική και λειτουργική ανωριμότητα των διάφορων συστημάτων τους. Τα προβλήματα αυτά τα καθιστούν ανίκανα να

αντιμετωπίσουν τις απαιτήσεις που δεν υπάρχουν στο προστατευμένο ενδομήτριο περιβάλλον. Κάποια από τα προβλήματα των πρόωρων νεογνών παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Πίνακας 2.2: Προβλήματα πρόωρων νεογνών (Κώσταλος, 1996; Baylén, 2014)

Αναπνευστικά	<ol style="list-style-type: none"> 1. Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας* 2. Βρογχοπνευμονική δυσπλασία 3. Πνευμοθώρακας 4. Πνευμομεσοπνευμόνιο 5. Διάμεσο πνευμονικό εμφύσημα 6. Συγγενής πνευμονία, 7. Πνευμονική αιμορραγία 8. Άπνοια*
Καρδιαγγειακά	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ανοικτός αρτηριακός πόρος* 2. Υπόταση, Υπέρταση 3. Βραδυκαρδία με άπνοια*
Αιματολογικά	<ol style="list-style-type: none"> 1. Αναιμία (πρώιμη ή όψιμη) 2. Υπερχολερυθριναιμία (έμμεση)* 3. Ανεπάρκεια βιταμίνης Κ
Γαστρεντερικά	<ol style="list-style-type: none"> 1. Μειωμένη κινητικότητα και λειτουργικότητα* 2. Νεκρωτική εντεροκολίτιδα
Μεταβολικά-Ενδοκρινικά	<ol style="list-style-type: none"> 1. Υπασβεστιαμία* 2. Υπογλυκαιμία, Υπεργλυκαιμία* 3. Όψιμη μεταβολική οξέωση 4. Υποθερμία*
Κεντρικό Νευρικό σύστημα και αισθητήρια	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ενδοκοιλιακή αιμορραγία* 2. Περικοιλιακή λευκομαλάκυνση 3. Υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, Σπασμοί 4. Αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας 5. Κώφωση 6. Υποτονία* 7. Πυρηνικός ίκτερος(εγκεφαλοπάθεια από χολερυθρίνη)
Νεφρολογικά	<ol style="list-style-type: none"> 1. Υπονατριαιμία*, Υπερνατριαιμία*, Υπερκαλιαιμία* 2. Νεφρική σωληνιαρική οξέωση, Νεφρική γλυκοζουρία 3. Οίδημα
Διάφορα	<ol style="list-style-type: none"> 1. Περιγεννητική ασφυξία 2. Λοιμώξεις*(συγγενείς-περιγεννητικές-νοσοκομιακές) 3. Διαταραχές θερμορύθμισης*

*: συχνά προβλήματα

Η *ικανότητα θερμορύθμισης* είναι περιορισμένη, λόγω της μεγάλης επιφάνειας του σώματος σε σχέση με το βάρος, καθώς επίσης και λόγω του λιγοστού υποδόριου λίπους, του οποίου ο ρόλος είναι να παρέχει θερμική προστασία, λόγω ανεπαρκούς καύσης φαιού λίπους και ατελούς κερατινοποίησης του δέρματος, και τέλος, λόγω έλλειψης μυικής δραστηριότητας και μειωμένων αποθηκών γλυκογόνου (Κατσιλάμπρου et al., 2000; Baylén, 2014).

Η *αναπνευστική λειτουργία* είναι περιορισμένη, λόγω του υποαερισμού των κυψελίδων από την ανεπαρκή παραγωγή επιφανειοδραστικού παράγοντα, την ανωριμότητα του αναπνευστικού

κέντρου, τα ευένδοτα θωρακικά τοιχώματα και τη μειωμένη μάζα των αναπνευστικών μυών (Baylen, 2014).

Τα μειωμένα αποθέματα καρδιακού γλυκογόνου καθιστούν το πρόωρο πιο ευάλωτο στην **περιγεννητική ασφυξία** (Baylen, 2014), ενώ τα μειωμένα αποθέματα ηπατικού γλυκογόνου και η ανωριμότητα των ηπατικών ενζύμων του, το προδιαθέτουν σε **υπογλυκαιμία**.

Η νεφρική αιμάτωση, η σπειραματοδιήθηση και η σωληναριακή λειτουργία είναι μειωμένες, με συνέπεια **διαταραχές στην ισορροπία ύδατος και ηλεκτρολυτών καθώς και οξέωση**.

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

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΑ ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ

3.1.Εισαγωγή στην Παρεντερική Διατροφή

Η παρεντερική σίτιση χρησιμοποιείται σε νεογνά που η εντερική τους σίτιση είναι αδύνατη, ανεπαρκής, ή επικίνδυνη λόγω δυσπλασίας, νόσου, ή προωρότητας. Η παρεντερική διατροφή ενδείκνυται μόνο αν τα οφέλη είναι σημαντικότερα από τους κινδύνους. Η χορήγησή της είναι ασφαλής ακόμα και σε άρρωστα πρόωρα νεογνά με βάρος γέννησης μικρότερο των 1000γρ, όμως αν οι δυνατότητες για εντατική φαρμακευτική και νοσηλευτική φροντίδα αλλά και για βιοχημική παρακολούθηση με τη χρήση μικροτεχνικών, δεν είναι διαθέσιμες, είναι αναγκαία η μεταφορά του νεογνού σε ένα κατάλληλο και εξειδικευμένο κέντρο (Brine & Ernst, 2004).

Το έμβρυο είναι σε θέση να καταπίνει από τη 16η εβδομάδα και η κινητικότητα του εντέρου εμφανίζεται στις 28 εβδομάδες της κύησης. Όμως η ικανοποιητική ικανότητα θηλασμού, η κινητικότητα του εντέρου και η προστασία των αεροφόρων οδών δεν αναπτύσσονται πριν από τη 34η εβδομάδα. Πριν από αυτό το χρονικό σημείο παρατηρείται παρεμπόδιση της κένωσης του στομάχου και υπάρχει κίνδυνος να γίνει παλινδρόμηση των υγρών του στομάχου στις αεροφόρους οδούς. Επιπλέον, η πίεση του στομάχου μπορεί να επηρεάσει και τους πνεύμονες. Λόγω αυτών των καταστάσεων, αλλά και των σοβαρών προβλημάτων υγείας που μπορεί να αντιμετωπίζουν τα βρέφη χαμηλού βάρους κατά τη γέννηση, συχνά είναι αδύνατο να τραφούν εντερικά και θα πρέπει να τους χορηγηθεί παρεντερική διατροφή. Οι αποφάσεις για το τρόπο σίτισης του βρέφους εξαρτώνται από τη διάρκεια της κύησης και τη κλινική κατάσταση του πρόωρου βρέφους. Ο στόχος πρέπει να είναι η σίτιση του βρέφους με την πλέον δυνατή φυσιολογική μέθοδο, η οποία παρέχει στο βρέφος τα απαιτούμενα θρεπτικά συστατικά για την ανάπτυξη του, χωρίς να του δημιουργεί κλινικές επιπλοκές (Ζαμπέλας, 2003).

3.2.Είδη και τεχνικές χορήγησης Παρεντερικής Διατροφής

Τα ενδοφλέβια διαλύματα μπορούν να χορηγηθούν με διάφορους τρόπους. Για τη χορήγηση όλων των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών μέσω των διαλυμάτων αναπτύχθηκαν διάφοροι τρόποι παρεντερικής διατροφής. Η μέθοδος που θα χρησιμοποιηθεί εξαρτάται από τις άμεσες φαρμακευτικές και θρεπτικές ανάγκες του ατόμου, από τη διατροφική του κατάσταση και από το χρονικό διάστημα κατά το οποίο θα χορηγηθεί η παρεντερική διατροφή (Κώσταλος, 1996 & Ζαμπέλας, 2011).

3.2.1 Απλά ενδοφλέβια διαλύματα

Συνηθίζουμε να τα χρησιμοποιούμε σε νοσοκομειακές καταστάσεις ρουτίνας ώστε να παρέχουν στους ασθενείς νερό, δεξτρόζη, ηλεκτρολύτες και για τη διατήρηση της ηλεκρολυτικής και οξεοβασικής ισορροπίας. Οι περισσότεροι ασθενείς που κάνουν χρήση αυτών των διαλυμάτων ,συνήθως είναι ικανοί να σιτιστούν από το στόμα λίγες μέρες μετά από εγχείρηση, τραυματισμό ή ασθένεια, καθώς καλύπτουν ικανοποιητικά τις ανάγκες τους.

Τα απλά ενδοφλέβια διαλύματα δεν έχουν τη δυνατότητα να καλύπτουν τις συνολικές θρεπτικές ανάγκες των ασθενών που βρίσκονται σε πιο σοβαρές καταστάσεις. Δηλαδή, άτομα που δεν έχουν λειτουργικό γαστρεντερικό σωλήνα, άτομα υποσιτισμένα ή άτομα με μεγάλες θρεπτικές ανάγκες χρειάζονται πλήρη παρεντερική θρεπτική υποστήριξη. Διαλύματα με υψηλή συγκέντρωση δεξτρόζης και αμινοξέων δεν μπορούν να χορηγηθούν από τις πολύ μικρής διαμέτρου περιφερικές φλέβες γιατί ερεθίζονται με αποτέλεσμα στο τέλος να σπάνε. Για τη χορήγηση όλων των απαιτούμενων θρεπτικών συστατικών ,χρησιμοποιώντας διαλύματα με μικρότερες συγκεντρώσεις , θα χρειάζονταν περισσότερα από 12 λίτρα διαλύματος την ημέρα , ένας όγκος τον οποίο ο οργανισμός δε μπορεί να χειριστεί. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα των σχηματισμό δύο βασικών μεθόδων παρεντερικής διατροφής, την περιφερική και τη κεντρική παρεντερική διατροφή (Ζαμπέλας, 2011).

3.2.2Περιφερική παρεντερική διατροφή (PPN ή ΠΠΑ)

Σε μερικά νεογνά, οι θρεπτικές τους ανάγκες μπορούν να καλυφθούν μέσω της χορήγησης ενδοφλέβιων διαλυμάτων στις περιφερικές φλέβες. Τα διαλύματα αυτά μπορούν να παρέχουν στον οργανισμό δεξτρόζη, αμινοξέα, λίπος, βιταμίνες, μέταλλα και ιχνοστοιχεία, χωρίς να ξεπερνούν σε οσμωτικότητα τα 800-900 mOsm/L (Ζαμπέλας, 2011). Είναι ανεκτή δηλαδή οσμωτικότητας από τα νεογνά με αποφυγή της φλεγμονής του φλεβικού ενδοθηλίου και της επακόλουθης θρόμβωσης και απόφραξης του φλεβικού αυλού. Η προβλεπόμενη διάρκεια χορήγησης είναι μικρή, συνήθως 5-12 ημέρες, ενώ δε χρησιμοποιείται όταν η ανάγκη για ΠΔ είναι μεγαλύτερη των 2 εβδομάδων. Η κύρια αιτία είναι η μικρή ανοχή και η αδυναμία κάλυψης των θερμιδικών αναγκών (Αλιβιζάτος και συν., 1995 & Ζαμπέλας, 2011). Η χρήση της ενδείκνυται όταν υπάρχουν λειτουργικές φλέβες στη καμπτική επιφάνεια των άνω άκρων και όταν η τοποθέτηση του καθετήρα σε κεντρική φλέβα είναι δύσκολη. Αντίθετα, αντενδείκνυται σε νεογνά με αιμοδυναμική αστάθεια, νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια (λόγω του υψηλού όγκου υγρών), αδύναμες περιφερικές φλέβες και όταν οι ημερήσιες ανάγκες για χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών είναι αυξημένες (Ζαμπέλας, 2011).

3.2.3 Κεντρική παρεντερική διατροφή (TPN ή ΚΠΔ) ή Ολική Παρεντερική Διατροφή (ΟΠΔ) από Κεντρική Φλέβα

Στην ΚΠΔ ή αλλιώς και ΟΠΔ, η κορυφή του καθετήρα τοποθετείται σε μια μεγάλης διαμέτρου κεντρική φλέβα (πχ υποκλείδιο, άνω κοίλη φλέβα), είτε μέσω μίας περιφερικής φλέβας που καταλήγει στη κεντρική φλέβα. Η μεγάλη ροή του αίματος στις κεντρικές φλέβες απομακρύνει γρήγορα τα θρεπτικά συστατικά, έτσι ώστε τα τελευταία να βρίσκονται σε συγκεντρώσεις που δεν μπορούν να ερεθίσουν τα αιμοφόρα αγγεία. Αποτελεί την πιο χρησιμοποιούμενη μέθοδο.

Η κεντρική χορήγηση είναι απαραίτητη όταν πρόκειται για χορήγηση πλήρους διατροφικής υποστήριξης. Αυτή η μορφή παρεντερικής σίτισης είναι ικανή να καλύψει όλες τις ανάγκες του νεογνού σε υγρά, θερμίδες, γλυκόζη και αμινοξέα, για αυτό το λόγο την αποκαλούμε ολική παρεντερική διατροφή. Η ΟΠΔ ενδείκνυται για μακροπρόθεσμη διατροφική υποστήριξη, όταν οι ανάγκες σε θρεπτικά συστατικά είναι μεγάλες ή σε περιπτώσεις σοβαρού υποσιτισμού. Άτομα που χρειάζονται ΚΠΔ για εβδομάδες ή μήνες, αλλά ενδέχεται να παρουσιάσουν σοβαρές επιπλοκές από την τοποθέτηση καθετήρων σε κεντρική φλέβα, μπορεί να είναι υποψήφια για την τοποθέτηση περιφερικών κεντρικών καθετήρων (Baranowski, 1993; Dempsey, 1995; Ζαμπέλας, 2011).

3.3. Ενδείξεις-Αντενδείξεις Παρεντερικής Διατροφής

Σε νεογνά η Ολική παρεντερική διατροφή ενδείκνυται στις παρακάτω καταστάσεις: συγγενή δυσπλασία γαστρεντερικής οδού, γαστροσχιστία, μηκόνιο, παραλυτικό ειλεό, σύνδρομο βραχέος εντέρου, νεκρωτική εντεροκολίτιδα. Πιο αναλυτικά: (Brine & Ernst, 2004)

1. Χορηγούμε Περιφερική παρεντερική διατροφή όταν έχουμε προσωρινή παροχή θρεπτικών συστατικών δηλαδή < 2 εβδομάδων. Λόγω:

- Χαμηλής εντερικής πρόσληψης
- Λειτουργικής ανωριμότητας του εντέρου
- Προσωρινής δυσανεξίας σίτισης
- Ιατρικής αστάθειας

2. Χορηγούμε Κεντρική παρεντερική διατροφή όταν έχουμε παρατεταμένη μη χρήση του γαστρεντερικού σωλήνα για > των 2 εβδομάδων. Λόγω:

- Συνδρόμου βραχέως εντέρου (ελάττωση του μήκους της απορροφητικής επιφάνειας του εντέρου)
- Γαστρεντερικών διαταραχών λόγω χειρουργίου
- Νεκρωτικής εντεροκολίτιδας
- Εμμένουσας διάρροιας
- Ειλεού από μηκόνιο
- Βρέφη με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης (<1000gr)

Η χρησιμοποίηση της παρεντερικής διατροφής διαφέρει από ασθενή σε ασθενή. Μετά την απόφαση για έναρξη παρεντερικής διατροφής, πρέπει να αποφασιστούν οι ανάγκες και ο τρόπος χορήγησής της.

Ενώ αντενδείκνυται: (Ζαμπέλας, 2011)

1. Σε ασθενείς με λειτουργικό γαστρεντερικό σωλήνα, ικανό για επαρκή απορρόφηση θρεπτικών συστατικών.
2. Όταν η διάρκεια παρεντερικής αναμένεται να διαρκέσει λιγότερο από 5 ημέρες.
3. Σε ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια, όπως σε υποογκαιμία, καρδιογενές ή σηπτικό σοκ, ασθενείς με σοβαρό πνευμονικό οίδημα ή υπερφόρτωση υγρών και ανουρία, χωρίς διάλυση ή έντονες μεταβολικές ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές.
4. Σε ασθενείς με ήπιο προεγχειρητικό υποσιτισμό.
5. Σε ασθενείς που δεν επιθυμούν την παρεντερική σίτιση.
6. Σε περιπτώσεις όπου η χρήση παρεντερικής διατροφής δε βελτιώνει την πρόγνωση της νόσου.
7. Σε περιπτώσεις όπου οι κίνδυνοι από την εφαρμογή της παρεντερικής διατροφής υπερβαίνουν κατά πολύ τα αναμενόμενα οφέλη.

Στα εξαιρετικά χαμηλού βάρους νεογνά και στα πολύ χαμηλού βάρους νεογνά συστήνεται η έγκαιρη χορήγηση παρεντερικής διατροφής (ΠΔ), για ποικίλους λόγους ξεκινώντας από την 1^η μέρα ζωής. Σε αντίθεση με τη χορήγηση διαλυμάτων γλυκόζης, χορηγώντας παρεντερικά αμινοξέα και γλυκόζη μειώνεται ο πρωτεϊνικός καταβολισμός (Battaglia & Thureen, 1997). Έχει

καταγραφεί ότι με την έναρξη χορήγησης ενδοφλέβιων αμινοξέων την πρώτη μέρα ζωής μειώνονται οι καταστάσεις υπογλυκαιμίας και υπεργλυκαιμίας (Hay, 1996).

3.4.Επιπλοκές Παρεντερικής Διατροφής (Brine & Ernst, 2004; Krzywda et al. & Kerner et al. & Mayers et al., 2008; Ζαμπέλας, 2011; Antolín et al., 2012; CSPEN, 2013)

Ο έλεγχος της παρεντερικής είναι απαραίτητος ώστε να επιτυγχάνονται τα μέγιστα οφέλη για τον ασθενή. Η παρεντερική διατροφή αποτελεί μια μέθοδο σίτισης η οποία μπορεί να σώσει ζωές, εάν όμως δεν επιτευχθεί σωστά και δεν ακολουθηθεί το απαραίτητο πρωτόκολλο είναι δυνατό να δημιουργήσει πολλές επιπλοκές. Οι επιπλοκές αυτές διακρίνονται σε τεχνικές, μεταβολικές και φλεγμονώδεις:

1. Τεχνικές Επιπλοκές:

- Πνευμοθώρακα
- Αιμοθώρακα
- Απόφραξη καθετήρα
- Εμβολή αέρος
- Τραυματισμός καρωτίδας
- Θρόμβωση κεντρικής φλέβας

2. Μεταβολικές Επιπλοκές:

- Διαταραχές ισοζυγίου υγρών
- Διαταραχές μακροθρεπτικών συστατικών
- Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας και ηλεκτρολυτών (υπομαγνησιαιμία, υποφωσφαταιμία, υποκαλιαίμια, υπερκαλιαίμια, υπονατριαίμια, υπασβετταίμια)
- Χολοστατική ηπατική νόσος
- Υπερβολική παραγωγή CO₂

3. Επιπλοκές από μολύνσεις:

- Τοπικές δερματικές μολύνσεις π.χ. Staphylococcus epidermidis
- Μολύνσεις του καθετήρα π.χ. Staphylococcus aureus
- Επιπλοκές σήψης καθετήρα: ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα.

3.5.Ολική παρεντερική διατροφή και πρόωρα νεογνά

Η δυνατότητα αποκλειστικής χορήγησης όλων των θρεπτικών συστατικών ενδοφλέβια υπήρξε μία από τις σημαντικότερες ανακαλύψεις των τεσσάρων τελευταίων δεκαετιών. Μέχρι το 1970 η

ηλικία βιωσιμότητας ήταν 28 εβδομάδες κύησης. Τα νεογνά που γεννιόντουσαν <1000γρ ή <1500γρ δεν είχαν προσδόκιμο ζωής. Η συμβολή της παρεντερικής ήταν εξαιρετικά σημαντική στα πρόωρα ή πολύ χαμηλού βάρους νεογνά, των οποίων οι αποθήκες θρεπτικών συστατικών είναι περιορισμένες και έχουν επιπλέον μεταβολικές απαιτήσεις για ανάπτυξη. Επίσης είναι υπεύθυνη για την επιβίωση των νεογνών με συγγενείς ανωμαλίες (Brine & Ernst, 2004). Η παρεντερική διατροφή θα πρέπει να ξεκινά μέσα στις πρώτες 24 με 48 ώρες ζωής. Η έγκαιρη εφαρμογή παρεντερικής διατροφής είναι ιδιαίτερης σημασίας για το βρέφος με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης, λόγω του ότι μπορεί να αναστρέψει ορισμένες από τις μεταβολικές καταστάσεις. Η επιβίωση της πλειονότητας των χειρουργημένων νεογνών, ειδικά των πρόωρων, εξαρτάται από την παροχή παρεντερικής διατροφής επειγόντως μετά από χειρουργείο (Κατσιλάμπρου, 2004).

3.6.Σύσταση των διαλυμάτων της ολικής παρεντερικής διατροφής

Τα κυριότερα συστατικά που απαρτίζουν τα διαλύματα της παρεντερικής διατροφής είναι οι υδατάνθρακες, οι πρωτεΐνες και το λίπος, στα οποία όμως προσθέτουμε τις απαραίτητες ποσότητες ηλεκτρολυτών, βιταμινών, ιχνοστοιχείων και μετάλλων. Πιο αναλυτικά:

3.6.1.Υγρά και Ηλεκτρολύτες (Brine & Ernst; 2004; Κατσιλάμπρου, 2004)

Το νερό είναι το κυριότερο στοιχείο όλων των ιστών του σώματος και το πιο άφθονο συστατικό στο σώμα των νεογνών, αφού αποτελεί το 70-75% του βάρους ενός τελειόμηνου βρέφους. Το νερό είναι ιδιαίτερα σημαντικό κατά την πρώιμη μεταγεννητική περίοδο, καθώς τα παιδιά έχουν μεγαλύτερες ανάγκες και είναι πιο ευαίσθητα σε αλλαγές στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών και των υγρών.

Τη πρώτη μέρα της ζωής το εύρος για τα υγρά συντήρησης είναι μεταξύ 80 και 140 ml/kg/d, αυτό συμβαίνει στη περίπτωση που το περιβάλλον στο οποίο βρίσκεται το πρόωρο νεογνό αυξάνει αισθητά τις απώλειες του μωρού σε υγρά. Οι ακούσιες απώλειες νερού μπορούν να αυξηθούν με:

- ✧ Την αυξημένη διαπερατότητα του δέρματος
- ✧ Τον αυξημένο δείκτη BSA προς βάρος
- ✧ Τη φωτοθεραπεία
- ✧ Τα ακτινοβολούμενα θερμά κρεβάτια
- ✧ Το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας

- ✧ Το στρες στο κρύο, την αυξημένη δραστηριότητα
- ✧ Εμμετοί
- ✧ Διάρροια
- ✧ Απώλειες από το στόμα
- ✧ Διαρροή από το θωρακικό καθετήρα

Αντίθετα σε περιβάλλον με αυξημένη υγρασία οι συστάσεις είναι 60-100 ml/kg/L. Ο όγκος των υγρών είναι ανεκτός μέχρι και τα 120-180ml/kg/L. Ο μέγιστος όγκος του υγρού ποικίλει ανάλογα με τη διαχείριση. Βρέφη με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης πιθανόν να χρειάζονται έως και 200 ml/kg/d. Ο στόχος μετά τη σταθεροποίηση των υγρών είναι 100-150 ml/kg/d. Υπάρχουν πολλά νεογνά τα οποία απαιτούν περιορισμό υγρών, όπως αυτά που πάσχουν από ανοιχτό αρτηριακό πόρο, βρογχοπνευμονική δυσπλασία, ολική καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια και εγκεφαλικό οίδημα.

Όσο αφορά τους ηλεκτρολύτες νάτριο, κάλιο και χλώριο που είναι πολύ σημαντικοί για τη ζωή, οι απαιτήσεις τους εξαρτώνται από τις αναγκαστικές τους απώλειες, τις ανώμαλες απώλειες αυτών και τα ποσά που απαιτούνται για την ανάπτυξη. Το νάτριο και το κάλιο μπορούν να χορηγηθούν ως χλωριούχο, γαλακτικό ή φωσφορικό άλας. Βρέφη που λαμβάνουν από ηλεκτρολύτες μόνο τα χλωριούχα άλατα μπορούν να παρουσιάσουν μεταβολική οξέωση. Το νάτριο μπορεί να χορηγηθεί ως οξικό. Το κάλιο προστίθεται όταν η ροή των ούρων έχει εγκατασταθεί και το νάτριο προστίθεται μετά τη διούρηση. Το χλωριούχο δίνεται γενικά σαν χλωρίδιο του νατρίου.

Πίνακας 3.1: Ημερήσια συνιστώμενη πρόσληψη ηλεκτρολυτών της παρεντερικής στα νεογνά (CSPEN, 2013)

Ηλεκτρολύτες	Πρόωρα νεογνά (mmol/kg/d)
Na	2.0-3.0
K	1.0-2.0
Ca	0.6-0.8
P	1.0-1.2
Mg	0.3-0.4

3.6.2. Ενέργεια (Hulzebos & Sauer, 2007; Braake et al., 2007)

Ο κύριος στόχος του νεογνού και του εμβρύου είναι να αυξήσει την ενέργεια του με σκοπό να επιτύχει την ανάπτυξη και την εξέλιξη της ανάπτυξης του με καλή υγεία. Η ανάπτυξη του εμβρύου ποικίλει από πληθυσμό σε πληθυσμό και επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως

για παράδειγμα τη γενετική του σύσταση, τη φυλή, τη διατροφική κατάσταση της μητέρας και το φύλο του εμβρύου.

Το ενεργειακό ισοζύγιο αντανακλάται από μια εξίσωση που περιλαμβάνει την ενέργεια πρόσληψης και τη δαπάνη ενέργειας:

$$\text{Ενέργεια πρόσληψης-Απώλεια ενέργειας} = \text{Ενεργειακή δαπάνη} + \text{Ενέργεια αποθήκευσης}$$

Ενεργειακή δαπάνη είναι το άθροισμα της ενέργειας που απαιτείται για την συντήρηση, την ανάπτυξη, τη θερμορύθμιση, και τη δραστηριότητα. Ενώ η απώλεια ενέργειας αντιπροσωπεύει το ποσό της ενέργειας που χάνεται μέσω των εντέρων ή των νεφρών (περίπου 10%).

Μια ημερήσια πρόσληψη ενέργειας 120-130 kcal / kg εκτιμάται πως επαρκεί για να καλύψει τις μεταβολικές απαιτήσεις των υγιών πρόωρων βρεφών και να επιτρέψει τους ρυθμούς ανάπτυξης. Αυτή η πρόσληψη συνιστάται σήμερα από πολλές παιδιατρικές κοινωνίες και επιτροπές εμπειρογνομόνων. Οι συστάσεις αυτές βασίζονται σε υγιή, αναπτυσσόμενα πρόωρα νεογνά με βάρος >1000 γρ. Δεν είναι σαφές κατά πόσον αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές εφαρμόζονται επίσης σε βρέφη με πραγματικό βάρος <1000γρ και σε άρρωστα κλινικά ασταθή βρέφη. Περαιτέρω έρευνα για τις ανάγκες ενέργειας σε αυτές τις ομάδες των βρεφών είναι απαραίτητη.

Οι ενεργειακές δαπάνες στα πρόωρα βρέφη επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων παθοφυσιολογικών καταστάσεων, τρόπων θεραπείας, όπως επίσης και των φαρμάκων. Πιο αναλυτικά επηρεάζονται από:

- ✓ Σωματική δραστηριότητα
- ✓ Διατροφή
- ✓ Μητρικό γάλα
- ✓ Προωρότητα
- ✓ Πρόσληψη ενέργειας
- ✓ Αύξηση βάρους
- ✓ Μεταγεννητική ηλικία
- ✓ Εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης
- ✓ Εμβρυϊκός ρυθμός ανάπτυξης
- ✓ Αναπνευστική δυσχέρεια

- ✓ Μηχανικός αερισμός
- ✓ Κορτικοστεροειδή
- ✓ Μεθυλξανθίνες
- ✓ Νεκρωτική εντεροκολίτιδα
- ✓ Χρόνια πνευμονική νόσος
- ✓ Σήψη
- ✓ Χειρουργείο
- ✓ Φωτοθεραπεία

Το ενεργειακό περιεχόμενο της παρεντερικής διατροφής προσλαμβάνεται από τους υδατάνθρακες και το λίπος. Οι πρωτεΐνες δεν χρησιμοποιούνται ως πηγή ενέργειας επειδή ο καταβολισμός πρωτεΐνης για ενέργεια δεν είναι μια οικονομική μεταβολική διαδικασία συγκρινόμενη με την οξείδωση των υδατανθράκων και του λίπους, τα οποία παράγουν περισσότερη ενέργεια με λιγότερο ενεργειακό κόστος. Η ιδανική φόρμουλα παρεντερικής διατροφής θα πρέπει να παρέχει επαρκής ποσότητες αμινοξέων για σύνθεση πρωτεϊνών και ανάπτυξη ιστών και επαρκής ποσότητες θερμίδων για την προστασία της πρωτεϊνικής οξείδωσης για παραγωγή ενέργειας. Η βέλτιστη αναλογία μη πρωτεϊνικών θερμίδων ανά γραμμάριο αζώτου είναι 150-250:1 για τα νεογνά.

3.6.3.Υδατάνθρακες (Brine & Ernst, 2004; Singer et al., 2009)

Χορηγούνται σε 2,5-70% διαλύματα δεξτρόζης που παρέχει 3,4kcal/gr. Η γλυκόζη είναι η πηγή ενέργειας για όλα τα κύτταρα και είναι απαραίτητη για το ΚΝΣ, τα ερυθροκύτταρα και για άλλους ιστούς. Για να εξασφαλιστεί σε επάρκεια ένα πρόωρο νεογνό, χωρίς να παρέχεται υπερβολική ποσότητα γλυκόζης, η ποσότητα του υδατάνθρακα που ξεκινά τη χορήγηση με τη μορφή δεξτρόζης συνήθως ξεκινά με τη παραγωγή ενδογενής ηπατικής γλυκόζης και χρησιμοποιεί συντελεστή 4-6mg/kg/min, 8-10mg/kg/min σε χαμηλού βάρους νεογνά παρέχοντας 40-50kcal/kg/d διατηρώντας τις αποθήκες του υδατάνθρακα.

Συχνά τα πιο μικρά, τα πρόωρα, είναι και πιο ασταθή, αναπτύσσουν υπεργλυκαιμία η οποία οφείλεται σε μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης ή και σε αντίσταση αυτής. Ο ρυθμός έγχυσης για αυτά τα μωρά ίσως χρειάζεται να μειωθεί στα 4mg/kg/min ή λιγότερο. Αντίθετα τα μεγαλύτερα πρόωρα ή τελειόμηνα νεογνά μπορούν συχνά να ανεχθούν έως και 8mg/kg/min. Όταν ο ρυθμός έγχυσης υποστηρίξει αποδεκτές τιμές γλυκόζης στον ορό (0.5-1 mg/kg/min) τότε ο οργανισμός είναι έτοιμος για τον οξειδωτικό ρυθμό μέγιστης γλυκόζης του νεογνού που είναι 12-13

mg/kg/min με σκοπό την υποστήριξη της ανάπτυξης του και διατηρείται εκεί εκτός αν οι τιμές γλυκόζης του ορού αλλάζουν ξαφνικά. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν είναι απαραίτητο η συγκέντρωση γλυκόζης να είναι >12,5%. Ωστόσο μία αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης μπορεί να απαιτείται όταν η πρόσληψη υγρών είναι σοβαρά περιορισμένη ή όταν οι ποσότητες πρωτεΐνης και λίπους είναι και αυτές περιορισμένες.

Υπερβολική χορήγηση υδατάνθρακα ,δηλαδή χορήγηση μεγαλύτερη από το ποσοστό που μπορεί να οξειδωθεί για ενέργεια και για αποθήκευση γλυκογόνου θα οδηγήσει σε αύξηση μεταβολικού ρυθμού, εναπόθεση λίπους, χολόσταση, ηπατική στεάτωση ή υπερβολικό αίσιμα . Ρυθμός έγχυσης γλυκόζης >26mg/kg/min μπορεί να συμβάλει σε διηθήσεις λίπους στο ήπαρ. Πρακτικά μιλώντας ένα πρόωρο βρέφος που είναι σε θέση να αντέχει έναν όγκο ρευστού 140-150 ml/kg/d θα πληροί τις ανάγκες μακροθρεπτικών για ανάπτυξη, εάν παρέχεται δεξτρώζη συγκέντρωσης 10% (10-10,5 mg/kg/min) ή 12,5% (12 έως 13 mg γλυκόζης / kg / min). Εάν χορηγούμε πρωτεΐνη και λίπος αμφοτέρωτα από 3gr/kg/d οι ενεργειακές ανάγκες θα προσεγγίζουν τα 80-95 και 100-105kcal/kg/d αντίστοιχα. Οποιαδήποτε πρόσθετη ενδοφλέβια έγχυση γλυκόζης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη .

3.6.4.Πρωτεΐνες-Αμινοξέα (Brine & Ernst, 2004; Braake et al., 2007; Singer et al., 2009)

Η πρωτεΐνη χορηγείται μέσω των διαλυμάτων με την μορφή των ελεύθερων αμινοξέων (ασπαρτικό, γλουταμικό, ταυρίνη και τυροσίνη) που θεωρούνται ουσιώδη για τους παιδιατρικούς ασθενείς και για τα πρόωρα βρέφη, και με μικρότερα ποσά γλυκίνης σε σύγκριση με αυτά που χορηγούμε στους ενήλικες .

Η κυστεΐνη θεωρείται απαραίτητη στα πρόωρα βρέφη λόγω της θεωρητικής ανεπάρκειας της ενζυματικής δραστηριότητας για τη μετατροπή της μεθειονίνης σε κυστεΐνη. Η κυστεΐνη δεν περιέχεται στα διαλύματα των αμινοξέων λόγω των προβλημάτων της μακροπρόθεσμης σταθερότητας και για αυτό τη χορηγούμε μέσω ενός ξεχωριστού διαλύματος που είναι συμβατό και αναγκαίο για τη κάλυψη των απαιτήσεων. Τα συμπληρώματα υδροχλωρικής κυστεΐνης μπορεί να προκαλέσουν μεταβολική οξέωση και ως εκ τούτου μπορεί να χρειαστεί να ρυθμιστούν τα διαλύματα της ολικής παρεντερικής διατροφής με οξικό.

Διαλύματα αμινοξέων παρέχουν 4,0 kcal / g πρωτεΐνης. Στα νεογνά, η προσαύξηση των πρωτεϊνών πιστεύεται ότι αντανακλά περισσότερο επαρκώς τη διατροφική κατάσταση του βρέφους από ότι η αύξηση του βάρους του. Μελέτες βασισμένες σε πρόωρα νεογνά που λαμβάνουν ΟΠΔ αποδεικνύουν ότι η πρωτεϊνική αύξηση είναι αποτέλεσμα της διέγερσης των αμινοξέων με σκοπό τη σύνθεση της πρωτεΐνης παρά από τη καταστολή της.

Οι απαιτήσεις πρωτεΐνης του νεογνού έχουν την τάση να σχετίζονται αντίστροφα με την ηλικία και το μέγεθος κύησης λόγω των ταχέων ρυθμών ανάπτυξης και των μεγαλύτερων απωλειών πρωτεΐνης στα μικρότερα, πιο πρόωρα βρέφη. Η έγκαιρη παροχή πρωτεΐνης είναι κρίσιμης σημασίας για την επίτευξη θετικού ισοζυγίου αζώτου και της προσαύξησης, καθώς τα πρόωρα νεογνά χάνουν το 1% των αποθηκών τους σε πρωτεΐνες καθημερινά.

Αποτελέσματα μελετών προτείνουν τη χορήγηση τουλάχιστον 1g/kg/d αμινοξέων, καθώς αυτή η σύσταση μπορεί να μειώσει το καταβολισμό των βρεφών. Τα πολύ χαμηλού βάρους νεογνά μπορούν να λαμβάνουν μέχρι και 2gr/kg/d κατά την πρώτη ημέρα της ζωής τους. Μια άλλη μελέτη προτείνει ως στόχο πρωτεΐνης τα 2,7 έως 3,5g/kg/d με επαρκή ενέργεια μεγαλύτερη από 70 μη πρωτεϊνικές kcal/kg/d για να προσεγγίσει την αύξηση του αζώτου στη μήτρα. Οι μελέτες δείχνουν ότι η έγκαιρη χορήγηση των 3 γραμμαρίων πρωτεΐνης/kg/d και μια επαρκή μη πρωτεϊνική ενέργεια μέσα στις πρώτες ημέρες της ζωής είναι ασφαλές και αποτελεσματικό για να ικανοποιήσουν τις ανάγκες σε πρωτεΐνη και για να διευκολύνει το ρυθμό ανάπτυξης.

3.6.5.Λίπος (Brine & Ernst, 2004; Singer et al., 2009)

Το λίπος το χορηγούμε με γαλακτώματα λιπιδίων, ουδέτερων τριγλυκεριδίων και κατά κύριο λόγο ως πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που είναι απαραίτητα για τη φυσιολογική ανάπτυξη τη λειτουργία του αμφιβληστροειδούς, την ανάπτυξη του εγκεφάλου και τη δομή και τη λειτουργία των κυττάρων.

Τα γαλακτώματα λιπιδίων παρέχουν μια συμπυκνωμένη πηγή ενέργειας, 10kcal/g του λίπους, που επιτρέπει την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών στα πρόωρα βρέφη μέσα σε ένα περιορισμένο ρευστό όγκο για την επίτευξη της ανάπτυξης. Η σωστή διαχείριση των λιπιδίων εμποδίζει την ανεπάρκεια των απαραίτητων λιπαρών οξέων, προωθεί το θετικό ισοζύγιο αζώτου, και βελτιστοποιεί τη χρησιμοποίηση της ενέργειας.

Τα γαλακτώματα των λιπιδίων είναι διαθέσιμα ως 10 και 20% διαλύματα. Τα 20% διαλύματα απαιτούν μικρότερο όγκο νερού και παρέχουν μια μικρότερη αναλογία φωσφολιπιδίων / τριγλυκεριδίων πράγμα που τα κάνει κατάλληλα για τα πρόωρα βρέφη.

Ένα γαλάκτωμα λίπους ενδοφλέβιας έγχυσης 20% τυπικά ξεκινά με χορήγηση 0.5-1gr λίπους /kg την πρώτη ημέρα της ζωής. Τα αμινοξέα καλύπτουν την ανεπάρκεια των λιπαρών οξέων του οργανισμού καθώς επίσης παρέχουν και μία γενναιόδωρη πηγή πρωτεϊνών. Το λιπιδικό γαλάκτωμα προωθείται ανεκτά από 0,5 έως 2gr/kg/d με τυπικό μέγιστο τα 3 gr/kg/d. Σε ένα ισορροπημένο διάλυμα ΟΠΔ, αυτό προσεγγίζει το 30% των συνολικών θερμίδων από το λίπος.

Σε περιορισμό υγρών και σε ασθενείς με κίνδυνο ανάπτυξης είναι δυνατόν να απαιτούν υψηλά ποσοστά πρωτεΐνης για να επιτύχουν την επάρκεια αυτής. Δηλαδή 3,5-4gr λίπους /kg /d. Αυτή η πρόσληψη είναι κατάλληλη εφόσον η πρόσληψη λίπους παραμένει μικρότερη από το 60% των μη πρωτεϊνικών θερμίδων.

Στα νεογνά, η μέγιστη ικανότητα απομάκρυνσης λιπιδίων από το πλάσμα φάνηκε να είναι 0,3 gr/kg/h. Για να ελαχιστοποιηθεί η εμφάνιση της δυσλιπιδαιμίας, η μετατόπιση της χολερυθρίνης και ο αναπνευστικός συμβιβασμός, ελαχιστοποιήθηκε ο ρυθμός έγχυσης των λιπιδίων σε μικρότερο ή ίσο των 0,15gr/kg/h.

Η χορήγηση των 3 g / kg / d ενός γαλακτώματος λιπιδίου 20% ισοδυναμεί με ένα ρυθμό έγχυσης από 0,125 g / kg / h. Τα πρόωρα βρέφη έχουν περιορισμένες αποθήκες λίπους και οι συγκεντρώσεις της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης μπορεί να εμποδίσουν την ικανότητα να καθαριστεί το πλάσμα από τα λιπίδια μετά από ενδοφλέβιες εγχύσεις λίπους.

Η χρήση της ηπαρίνης με δοσολογία 0,5-1 μονάδα/ml σε διάλυμα ΟΠΔ , με ανώτατο όριο 137 μονάδες/ml μπορεί να διευκολύνει τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και να βοηθήσει με αυτό το τρόπο στη σταθεροποίηση του όγκου των τριγλυκεριδίων του ορού.

Είναι πολύ σημαντική η πρόσληψη λινολεϊκού και λινολενικού οξέος, λόγω του ρόλου που διαδραματίζουν στην ανάπτυξη του εγκεφάλου αλλά και εξαιτίας της άμεσης έλλειψης που μπορούν να εμφανίσουν σε περίπτωση ανεπάρκειας της προσλαμβανόμενης ενέργειας.

Τα λιπίδια μπορούν να περιορίζονται σε ασθενείς με υπερχολερυθριναιμία σε ελάχιστα ποσά που θα παρέχουν μόνο τα απαραίτητα λιπαρά οξέα.

3.6.6.Μέταλλα (Singer et al., 2009)

Το ασβέστιο, το φώσφορο και το μαγνήσιο είναι τα μέταλλα με τη μεγαλύτερη αφθονία στον οργανισμό. Συνδέονται στενά μεταξύ τους στο μεταβολισμό, το σχηματισμό της δομής του ιστού και τη λειτουργία του. Οι ποσότητες ασβεστίου (1-3 mmol/kg/d) και φωσφόρου (1.3 mmol/kg/d) κινούνται σε επίπεδα συντήρησης όταν η πρόσληψη ενέργειας και πρωτεΐνης είναι επαρκής για να υποστηρίξουν την ενδομήτρια ανάπτυξη του άπαχου ιστού. Η επάρκεια αυτών των θρεπτικών ουσιών έχει μελετηθεί επαρκώς στο πρόωρο πληθυσμό (Brine & Ernst, 2004).

Τα πρόωρα βρέφη είναι μη ικανά στο να διατηρήσουν το ενδομήτριο ποσοστό προσαύξησης του ασβεστίου και του φωσφόρου κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της κύησης. Έχει αποδειχτεί ότι μία υψηλή συγκέντρωση ασβεστίου και φωσφόρου στις βέλτιστες αναλογίες, κατά την ενδομήτρια ανάπτυξη προσφέρει τη καλύτερη προστασία έναντι της μεταβολικής

νόσου των οστών του πρόωρου βρέφους . Ωστόσο, μέχρι τώρα η διατήρηση του ασβεστίου και του φωσφόρου στο πρόωρο βρέφος, τροφοδοτείται με ολική παρεντερική διατροφή, που εξακολουθεί να είναι περιορισμένη σε σχέση με το ρυθμό προσαύξησης κατά την ενδομήτρια ζωή. Η επακόλουθη κακή απορρόφηση των μετάλλων, οδηγεί σε οστεοπενία και σε ραχίτιδα (Devlieger et al., 1993).

Η ανεπάρκεια πρόσληψης αυτών των μετάλλων συνήθως παρουσιάζεται μετά από παρατεταμένη παρεντερική διατροφή. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η κατακράτηση ασβεστίου μεταξύ 60 έως 90 mg / kg / d καταστέλλει τον κίνδυνο κατάγματος και τα κλινικά συμπτώματα της οστεοπενίας, θα μπορούσε να γίνει το ποσοστό προσαύξησης στόχος για πρόωρα βρέφη και μία πρόσληψη μετάλλων μεταξύ 100 - 160 mg / kg / d για το ασβέστιο και τα επίπεδα από 60 έως 75 mg / kg / d θα μπορούσαν να προταθούν για το φώσφορο (Jacques, 2006). Η ποσότητα των μετάλλων όμως που λαμβάνεται από τα παρεντερικά διαλύματα ποικίλει και έτσι πολύ συχνά περιορίζεται μέχρι και σε 1 mmol/kg. Η απαίτηση του μαγνησίου για πρόωρα βρέφη εκτιμάται ότι είναι παρόμοια με αυτή των νεογνών που τρέφονται με μητρικό γάλα. Η συνιστώμενη ημερήσια ποσότητα είναι 10 mg/kg (MacMahon et al., 1990; Nutrition Committee, 1995).

3.6.7.Ιχνοστοιχεία (Brine & Ernst, 2004; Singer et al., 2009)

Τα ιχνοστοιχεία που είναι απαραίτητα και πρέπει να λαμβάνονται ως θρεπτικά συστατικά κατά τη διάρκεια της παρεντερικής σίτισης είναι ο ψευδάργυρος, ο χαλκός, το σελήνιο, το χρώμιο, το μαγγάνιο, το μολυβδαίνιο και το ιώδιο. Οι συνιστώμενες ποσότητες των ιχνοστοιχείων αναγράφονται στον ακόλουθο πίνακα. Οι συστάσεις για τα πρόωρα διακρίνονται σε μεταβατικές (κατά τις 2 πρώτες εβδομάδες της ζωής) και σε σταθερές (μετά από 22 εβδομάδες ζωής).

Ο ψευδάργυρος χορηγείται από τη πρώτη μέρα της ΟΠΔ ενώ τα υπόλοιπα ιχνοστοιχεία χορηγούνται μετά από δύο, τέσσερις ή δώδεκα εβδομάδες ΟΠΔ. Ο Χαλκός, το σελήνιο, το μολυβδαίνιο, και ο σίδηρος μπορούν να χορηγηθούν επίσης ξεχωριστά. Αρκετά διαλύματα ιχνοστοιχείων είναι διαθέσιμα με διαφορετικούς συνδυασμούς, από ψευδάργυρο, χαλκό, χρώμιο, μαγγάνιο, ή και σελήνιο. Ο χαλκός και το μαγγάνιο διακόπτονται από τα διαλύματα της ΟΠΔ λόγω επιπλοκών όπως η χολόσταση και τα ποσά των χρώμιο, σελήνιο, μολυβδαίνιο μειώνονται ή παραλείπονται όταν η νεφρική έξοδος είναι χαμηλή.

Πολλά συστατικά των διαλυμάτων της ΟΠΔ βρέθηκαν να έχουν "μολυνθεί" με ιχνοστοιχεία και συνεπώς, η χορήγηση να έχει αυξήσει τον κίνδυνο της τοξικότητας. Μερικοί έχουν προτείνει ότι οι συστάσεις του χαλκού θα έπρεπε να ήταν μεγαλύτερες από 20gr/kg/d. Λόγω της επίδρασης του οξειδωτικού χαλκού, καθώς και ο κίνδυνος τοξικότητας από την περιορισμένη

έκκριση σε ασθενείς με χολόσταση, προτείνεται η χορήγηση μικρότερης δόσης. Αν και η σιδηροδεξτράνη και το κιτρικό σίδηρο μπορούν να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις μπορούμε να τα χρησιμοποιήσουμε συμπληρωματικά στα διαλύματα της ΟΠΔ.

Η παρεντερική χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου μπορεί να καθυστερήσει μέχρι την ηλικία των δύο μηνών σε πρόωρα βρέφη και έως τριών μηνών σε τελειόμηνα βρέφη και ισχύει για εκείνα τα βρέφη που δεν λαμβάνουν τακτικές μεταγγίσεις αίματος.

Η ανησυχία για υπερφόρτωση σιδήρου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για σηψαιμία σε υποσιτισμένα βρέφη με χαμηλή τρανσφερρίνη ορού καθώς και την αυξημένη ανάγκη για βιταμίνη Ε. Ακόμα κι αν συστάσεις για πρόωρα βρέφη υπάρχουν εντός των δύο πρώτων εβδομάδων της ζωής για το χαλκό, το σελήνιο, το χρώμιο, το σίδηρο, το ιώδιο, και το μαγγάνιο, αυτά τα ιχνοστοιχεία γενικά δεν τα προσθέτουμε σε ΟΠΔ, αλλά παρέχονται ελάχιστα μέσο εντερικής σίτισης.

Πίνακας 3.2: Ημερήσια συνιστώμενη πρόσληψη ιχνοστοιχείων της παρεντερικής σε νεογνά (CSPEN, 2013)

Ιχνοστοιχεία	Πρόωρα νεογνά (μgr/kg/day)
Ψευδάργυρος	400-450
Χαλκός	20
Σελήνιο	2,0-3,0
Χρώμιο	0,0
Μαγγάνιο	1,0
Μολυβδαίνιο	1,0
Ιώδιο	1,0
Σίδηρος	200

3.6.8.Βιταμίνες (Singer et al., 2009; Ferguson et al., 2014)

Ως βιταμίνες ορίζουμε τα μικρά οργανικά μόρια που βρίσκονται στις τροφές τα οποία ο ανθρώπινος οργανισμός ή δεν μπορεί να συνθέσει ή τα συνθέτει σε ποσά μικρότερα από εκείνα που απαιτούνται για τη διατήρηση της υγείας του. Τις διακρίνουμε σε λιποδιαλυτές και σε υδατοδιαλυτές. Στην κατηγορία των υδατοδιαλυτών βιταμινών συγκαταλέγονται οι βιταμίνες

του συμπλέγματος Β καθώς και η C, ενώ στη κατηγορία των λιποδιαλυτών βιταμινών ανήκουν οι βιταμίνες Α, D, Ε και Κ (Γεωργιάτσος, 2005).

Τα πρόωρα βρέφη χρειάζονται τις ίδιες βιταμίνες με τα τελειόμηνα βρέφη, αλλά οι χαμηλές αποθήκες του σώματος τους, η ανωριμότητα, οι ασθένειες και ο γρήγορος ρυθμός ανάπτυξης τους αυξάνει τις απαιτήσεις τους. Η έλλειψη βιταμινών παρατηρείται σπάνια, αλλά μπορεί να εμφανιστεί σε βρέφη με χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση, κυρίως σε σχέση με τις λιποδιαλυτές βιταμίνες (Ζαμπέλας, 2003).

Η βιταμίνη Α παρέχεται ως ρετινόλη στα διαθέσιμα σήμερα παιδιατρικά παρεντερικά διαλύματα. Τα νεογνά έχουν μικρά ηπατικά αποθέματα και βρίσκονται σε ιδιαίτερο κίνδυνο για την ανεπάρκεια βιταμίνης Α. Η βιταμίνη Α χρειάζεται για τη σύνθεση της χρωστικής του αμφιβληστροειδούς και τη δημιουργία και διατήρηση των επιθηλιακών μεμβρανών. Αποδομείται από το φως και επίσης από τη φωτοθεραπεία. Η ανεπάρκεια σε βιταμίνη Α, οδηγεί σε δερματικές αλλαγές, νυκτερινή τύφλωση, και μπορεί να αποτελέσει και αιτία για ανάπτυξη βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας. Ο καθορισμός όμως της δοσολογίας που προσλαμβάνεται τελικά από το νεογνό μέσω της παρεντερικής της χορήγησης δεν είναι εύκολος εφόσον η βιταμίνη Α δεν είναι σταθερή στα διαλύματα ΟΠΔ. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μια παρεντερική πρόσληψη περίπου 2600 IU / kg / ημέρα βιταμίνης Α απαιτείται για να διατηρήσει τα επίπεδα ρετινόλης στο πλάσμα (Mactier, 2013).

Η βιταμίνη D είναι απαραίτητη στα πρόωρα νεογνά για το μεταβολισμό του ασβεστίου, του μαγνησίου και του φωσφόρου. Παράγεται στο δέρμα ενδογενώς κατά την έκθεση στη υπεριώδη ακτινοβολία ή χορηγείται εξωγενώς μέσω της τροφής ή και με συμπληρώματα. Η βιταμίνη D εμπλέκεται στη φυσιολογική διαφοροποίηση των κυττάρων του μυελού των οστών. Αυτός ο συμπληρωματικός ρόλος αποτελεί περαιτέρω ένδειξη της ανάγκης να εξασφαλιστούν επαρκή επίπεδα βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης των νεογνών, τα οποία έχουν χαμηλότερα αποθέματα στη γέννηση και ταχύτερη μετάλλωση των οστών. Η υπερπρόσληψη της βιταμίνης D προκαλεί υπερασβεστιαμία με αποτέλεσμα τον εμετό, τη δυσκοιλιότητα και την αναπτυξιακή καθυστέρηση. Η έλλειψη της προκαλεί ραχίτιδα και μυϊκή αδυναμία (Leape & Valaes, 1976; Virmani, 2006).

Μια σοβαρή ανεπάρκεια της βιταμίνης Ε με τυπικά κλινικά σημάδια είναι πολύ σπάνιο φαινόμενο. Η βιταμίνη Ε (τοκοφερόλη) υπάρχει σε αρκετά ισομερή, το πιο ενεργό από τα οποία είναι η α-τοκοφερόλη. Τα ενδοφλέβια σκευάσματα λιπιδίων περιέχουν αρκετές τοκοφερόλες που επηρεάζουν τα συνολικά επίπεδα τοκοφερόλης στο αίμα. Η βιταμίνη Ε δρα σαν αντιοξειδωτικός παράγοντας εμποδίζοντας την υπεροξειδωση των πολυακόρεστων λιπαρών

οξέων. Η κλινική αξιολόγηση της ανεπάρκειας της βιταμίνης E σε πρόωρα βρέφη είναι δύσκολη, επειδή τα επίπεδα στο πλάσμα δεν αντικατοπτρίζουν τη συγκέντρωση της στους ιστούς. Μια αναλογία τοκοφερόλης/λιπιδίων από 0,8 mg / g έχει προταθεί ως επαρκή μορφή χορήγησης βιταμίνης E.

Τα νεογέννητα και τα πρόωρα βρέφη τις περισσότερες φορές δεν παρουσιάζουν ανωμαλίες στα επίπεδα των λιπιδίων. Επίπεδα α-τοκοφερόλης λιγότερο από 10 mol / L έχουν σχετιστεί με την αιμόλυση, και αποτελούν δείκτη ανεπάρκειας της βιταμίνης E. Τα επίπεδα στο πλάσμα μεταξύ 12 και 35 mol / L μπορεί να επιτευχθούν στον όρο των βρεφών και των παιδιών με παρεντερική παροχή 7mg τοκοφερόλης. Μια παρεντερική χορήγηση από 25-100 mg α-τοκοφερόλης σε πολύ χαμηλού βάρους κατά τη γέννηση βρεφη για 1 εβδομάδα έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της ηπαιτικής λειτουργίας με ηπατική ανεπάρκεια. Συνιστάται να μην υπερβαίνει το επίπεδο των 3,5 mg / dL (80 mol / L) στο πλάσμα. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής πρότεινε ότι τα ασφαλή και αποτελεσματικά επίπεδα στο αίμα είναι μεταξύ 23 και 46 mol / L (1 και 2 mg / dL). Αυτό το επίπεδο στο πλάσμα μπορεί να διατηρηθεί με μία ημερήσια δόση από 2,8 IU / kg. Συνάγεται το συμπέρασμα ότι μια σταθερή ημερήσια ενδοφλέβια δόση δεν είναι σκόπιμη επειδή υπάρχει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του επιπέδου τοκοφερόλης στον ορό και βάρους σώματος. Κατά συνέπεια, χρησιμοποιώντας μία σταθερή δόση τοποθετούμε τα μικρότερα βρέφη σε κίνδυνο από την υπερβολική κατανάλωση και τα μεγαλύτερα βρέφη σε κίνδυνο ανεπάρκειας (Biesalski, 2009).

Η βιταμίνη K είναι απαραίτητη στην παραγωγή των παραγόντων II, VII, IX, και X πήξης του αίματος, και λειτουργεί ως συμπαραγοντας στην ενεργοποίηση των πρόδρομων ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών στο πλάσμα. Λαμβάνεται με την τροφή και μπορεί να συντεθεί από την μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου. Η μακροχρόνια παρεντερική διατροφή και η καθυστέρηση έναρξης της εντερικής σίτισης μπορεί να προκαλέσουν ανεπάρκεια βιταμίνης K. Η βιταμίνη K είναι απαραίτητη για την παραγωγή προθρομβίνης και των παραγόντων πήξης του αίματος. Για όλα τα παιδιά και ειδικά για τα πρόωρα, η ανεπάρκεια αυτή είναι μία από τις κρισιμότερες καθώς οι αιμορραγίες (εγκεφαλικές, πνευμονικές και γαστρεντερικές) που συνήθως προκαλεί είναι θανάσιμες (Yang et al., 1989).

Οι βιταμίνες πρέπει να προστίθενται στο λίπος αντί μείγματος αμινοξέων-γλυκόζης ώστε να ελαττώνεται η απώλεια βιταμινών κατά τη διάρκεια της χορήγησης.

Πίνακας 3.3: Ημερήσια συνιστώμενη πρόσληψη βιταμινών της παρεντερικής σε νεογνά (CSPEN, 2013)

Βιταμίνες	Νεογνά (δοσολογία/kg/day)
Υδατοδιαλυτές βιταμίνες	
<i>Βιταμίνη C (mg)</i>	15-25
<i>Βιταμίνη B1 (mg)</i>	0,35-0,5
<i>Βιταμίνη B2 (mg)</i>	0,15-0,2
<i>Νιασίνη (mg)</i>	4,0-6,8
<i>Βιταμίνη B6 (mg)</i>	0,15-0,2
<i>Βιταμίνη B12 (μg)</i>	0,3
<i>Παντοθενικό οξύ (mg)</i>	1,0-2,0
<i>Βιοτίνη (μg)</i>	5,0-8,0
Λιποδιαλυτές βιταμίνες	
<i>Βιταμίνη A (μg)</i>	150-300
<i>Βιταμίνη D (μg)</i>	0,8
<i>Βιταμίνη K (μg)</i>	10,0
<i>Βιταμίνη E (mg)</i>	2,8-3,5

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΥΠΟΒΙΤΑΜΙΝΩΣΗΣ D

4.1 Ορισμός Υποβιταμίνωσης

Ως υποβιταμίνωση, ορίζουμε μια μορφή αβιταμίνωσης, η οποία οφείλεται σε ανεπαρκή λήψη της βιταμίνης και προκαλεί ένα σύνολο παθολογικών φαινομένων καθώς επίσης και την εκδήλωση χαρακτηριστικών νοσηρών καταστάσεων που είναι γνωστές ως στερητικές νόσοι.

Η υποβιταμίνωση μπορεί να προκληθεί από ανεπαρκή πρόσληψη βιταμινών με τις τροφές (πράγμα που σήμερα συναντάμε μόνο στις αναπτυσσόμενες χώρες) ή από ανεπαρκή απορρόφησή τους από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Συνηθέστερη όμως είναι η εμφάνιση υποβιταμίνωσης σε καταστάσεις όπου υπάρχουν αυξημένες ανάγκες του οργανισμού σε βιταμίνες, όπως είναι η περίοδος ταχείας ανάπτυξης του σώματος, η γαλουχία, η ύπαρξη νεοπλασιών, λοιμώξεων κλπ.

4.2 Υποβιταμίνωση D και πρόωρα

Στις 3 πρώτες ημέρες της ζωής, τα πρόωρα βρέφη μπορεί να εμφανίσουν υπασβεστιαμία από ανώριμη έκκριση παραθορμόνης (PTH) και μειωμένη σύνθεση βιταμίνης D. Παρά το γεγονός ότι είναι σε θέση να υδροξυλιώσουν τη 25(OH)D, τα πρόωρα βρέφη έχουν χαμηλότερα επίπεδα της 25(OH)D. Σε άρρωστα βρέφη ο συνδυασμός ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης, η απουσία έκθεσης στον ήλιο και οι σχεδόν άδειες αποθήκες ασβεστίου και φωσφόρου δημιουργούν κίνδυνο για οστεοπενία της προωρότητας και μεταβολική νόσο των οστών. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των ασθενειών είναι 50 % σε πρόωρα με βάρος γέννησης <1000gr και 30% σε πρόωρα με βάρος γέννησης <1500gr. Επειδή το φώσφορο και το ασβέστιο δεν μπορούν να χορηγηθούν μαζί ενδοφλέβια λόγω κινδύνου καθίζησης και μη επαρκούς χορήγησης φωσφόρου, χορηγούνται χωριστά με παρεντερική σε αναλογία φώσφορο/ασβέστιο:1,7/1. Η επαρκή πρόσληψη πρωτεΐνης είναι απαραίτητη για τη σύνθεση κολλαγόνου των οστών.

Νεογνά των οποίων οι μητέρες έχουν σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορούν να παρουσιάσουν συγγενής ραχίτιδα η οποία εκδηλώνεται με υπασβεστιαμία ή και ακτινολογικά ευρήματα ραχίτιδας ή κατάγματα. Σε βρέφη μικρότερα των 6 μηνών η συμπτωματική υπασβεστιαμία προκαλεί επιληπτικές κρίσεις και σε ορισμένες περιπτώσεις συριγμό ή μυοκαρδιοπάθεια με καρδιακή διαστολή. Μαλακά οστά στο κρανίο μπορεί να δημιουργήσουν κρανιοεσοχές. Άλλες περιπτώσεις που μπορούν να παρουσιαστούν σε ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι η ανεπάρκεια σιδήρου (αναιμία), το σύνδρομο Jacksh-Luzet της αναιμίας, λευκοκυττάρωση, θρομβοπενία και ηπατοσπληνομεγαλία που υποχωρεί γρήγορα με

αντικατάσταση της βιταμίνης D. Η ανάπτυξη των δοντιών καθυστερεί και έχουμε υποπλασία της αδαμαντίνης. Η ραχίτιδα είναι αντιμετωπίσιμη πριν τον 1,5 χρόνο με συχνότητα κορυφής τους 4-12 μήνες (Lyer & Diamond, 2007).

Πέρα από τα παραπάνω τα πρόωρα νεογνά με ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι συνατόν να αναπτύξουν διαβήτη (τύπου 1 και τύπου 2), ευαίσθητο ανοσοποιητικό, μικρό βάρος γέννησης (Barrett et al., 2010; Boyle, 2014) και προβλήματα στο αναπνευστικό (πχ άσθμα) (Poon et al., 2013).

4.3 Υποβιταμίνωση D και θηλασμός (Lyer & Diamond, 2007)

Μετά τον τοκετό τα επίπεδα της βιταμίνης D είναι χαμηλά. Τα επίπεδα ασβεστίου στις θηλάζουσες είναι αυξημένα από ότι σε μη έγκυες γυναίκες. Σε γυναίκες που θηλάζουν για τουλάχιστον 6 μήνες έχει παρατηρηθεί μείωση της οστικής τους πυκνότητας κατά 3-10%, η οποία αυξάνεται μετά από τον απογαλακτισμό του βρέφους. Τα συμπληρώματα ασβεστίου κατά το θηλασμό έχουν ελάχιστη επίδραση στην αύξηση της οστικής πυκνότητας του βρέφους. Ωστόσο η αύξηση της πρόσληψης της βιταμίνης D έως 4000 IU έχει αποδειχτεί ότι βελτιώνει τις αποθήκες της μητέρας σε βιταμίνη D χωρίς να προκαλεί τοξικότητα στο βρέφος. Καλή πηγή πρόσληψης βιταμίνης D για τα βρέφη που θηλάζουν είναι η έκθεση τους στον ήλιο. Για τη διατήρηση επιπέδων βιταμίνης D >11ng/ml σε αποκλειστικά θηλάζοντα βρέφη <6 μηνών θα πρέπει να περάσουν συντηρητικά 30 λεπτά στον ήλιο πλήρως ντυμένα χωρίς καπέλο. Ωστόσο η Αμερικάνικη Ακαδημία παιδιατρικής επιτροπής συνιστά σε βρέφη <6 μηνών να αποφεύγεται η άμεση ηλιακή ακτινοβολία. Τέλος η Αμερικάνικη ακαδημία παιδιατρικής συστήνει για πρόωρα που καταναλώνουν <500ml βιταμίνης D από εμπλουτισμένες φόρμουλες να παίρνουν καθημερινά συμπλήρωμα 200IU βιταμίνης D.

Τέλος το ανθρώπινο γάλα έχει χαμηλή περιεκτικότητα βιταμίνης D (20IU/λίτρο) και οι γυναίκες που πάσχουν από ανεπάρκεια βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της κύησης έχουν ακόμα λιγότερη περιεκτικότητα βιταμίνης D στο στήθος τους.

4.4 Γενικότερες επιπτώσεις ανεπάρκειας βιταμίνης D

4.4.1 Ασβέστιο και φώσφορο, μεταβολισμός των οστών (Holick, 2007; Reid & Bolland, 2014)

Χωρίς τη βιταμίνη D μόνο το 10-15% του διαιτητικού ασβεστίου και το 60% του φωσφόρου είναι διαθέσιμα στον οργανισμό. Η αλληλεπίδραση της D με τον υποδοχέα αυξάνει την

αποτελεσματικότητα της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου κατά 30-40% και του φωσφόρου έως και 80%.

Ελλείψεις ασβεστίου και βιταμίνης D στη μήτρα και κατά τη παιδική ηλικία μπορούν να αποτρέψουν τη μέγιστη εναπόθεση του ασβεστίου στο σκελετό. Η ανεπάρκεια της D προκαλεί υπερδιέγερση στις παραθυροειδείς ορμόνες προκαλώντας υπερ-παραθυροειδισμό. Στη περίπτωση που συνυπάρχει υπομαγνησιαιμία αμβλύνεται η απόκριση που σημαίνει ότι τα παραθυροειδή επίπεδα ορμονών είναι φυσιολογικά. Η παραθορμόνη προκαλεί φωσφατουρία με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων ορού του φωσφόρου. Χωρίς τη κατάλληλη αναλογία ασβεστίου/Φωσφόρου μειώνεται το κολλαγόνο της μήτρας με αποτέλεσμα την αύξηση της ραχίτιδας στα παιδιά και την οστεομαλακία στους ενήλικες. Η οστεομαλακία έχει συσχετιστεί με απομονωμένο ή γενικευμένο πόνο.

Πέρα από τα παραπάνω η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει συσχετιστεί με ινομυαλγία, σύνδρομο χρόνιας κόπωσης και κατάθλιψη.

Οστεοπόρωση και Κατάγματα

Περίπου το 33% των γυναικών 60-70 ετών και το 66% των 80 ετών ή και μεγαλύτερης ηλικίας έχουν οστεοπόρωση. Εκτιμάται ότι το 47% των γυναικών και το 22% των ανδρών ηλικίας 50 ετών και άνω θα πραγματοποιήσουν κάταγμα από οστεοπόρωση στο υπόλοιπο της ζωής τους.

Σε μία έρευνα όπου χορηγούσαν 1200mg ασβεστίου και 800IU βιταμίνης D/μέρα για 3 χρόνια ο κίνδυνος κατάγματος ισχύου μειώθηκε κατά 43% και κατά 32% ο κίνδυνος μη σπονδυλικών καταγμάτων στους ηλικιωμένους. Επιπλέον παρατηρήθηκε και μείωση κατά 58% των μη σπονδυλικών καταγμάτων σε άντρες και γυναίκες >65ετών που λάμβαναν 700IU D3 και 500mg ασβεστίου/μέρα.

Μυική αδυναμία

Οι σκελετικοί μύες διαθέτουν υποδοχέα βιταμίνης D και την απαιτούν για να αυξήσουν τη μυική τους δράση. Βάση ερευνών η χορήγηση βιταμίνης D σε συνδυασμό με χορήγηση ασβεστίου μειώνει κατά 72% το κίνδυνο για πτώσεις από αδυναμία μυών.

4.4.2 Μη σκελετική δράση (Calvo & Whiting, 2005; Holick, 2007; Liu, 2013)

Ο εγκέφαλος, ο προστάτης, ο μαστός, το παχύ έντερο, οι ιστοί και μεταξύ άλλων και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού διαθέτουν υποδοχείς βιταμίνης D. Άμεσα ή έμμεσα η βιταμίνη D ελέγχει

περισσότερα από 200 γονίδια, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που είναι υπεύθυνα για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την απόπτωση και την αγγειογένεση. Μειώνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των φυσιολογικών και των καρκινικών κυττάρων και συμβάλει στη διαφοροποίησή τους. Επίσης, συμβάλει στη θεραπεία της ψωρίασης. Αποτελεί ισχυρό ανοσοδιαμορφωτή, καθώς συμβάλει στο σχηματισμό της καθελικιδίνης, ενός πεπτιδίου ικανού να καταστρέφει τους μολυσματικούς παράγοντες. Η βιταμίνη D αναστέλλει την έκκριση ρενίνης, αυξάνει τη παραγωγή ινσουλίνης και αυξάνει τη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα.

Καρκίνος

Οι άνθρωποι που ζουν σε υψηλά γεωγραφικά πλάτη βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για λέμφωμα του Hodgkin καθώς και του παχέος εντέρου, του παγκρέατος, του προστάτη, των ωοθηκών, του μαστού και άλλων καρκίνων και είναι πολύ πιο πιθανό να πεθάνουν σε σχέση με άτομα που ζουν σε πιο χαμηλά υψόμετρα. Επίπεδα της βιταμίνης D μικρότερα των 20 ng/χιλιοστόλιτρο συνδέονται κατά 30-50% με καρκίνο του εντέρου, του προστάτη και του μαστού. Τα αυξημένα επίπεδα της βιταμίνης D συνδέονται με μειωμένο κίνδυνο θανατηφόρου καρκίνου.

Αυτοάνοσα , οστεοαρθρίτιδα και διαβήτης

Ζώντας σε υψηλά γεωγραφικά πλάτη ο κίνδυνος για διαβήτη τύπου 1, σκλήρυνση κατά πλάκας και νόσο του Crohn. Βάση ερευνών που έγιναν σε γυναίκες και άντρες ο κίνδυνος σκλήρυνσης κατά πλάκας μειώθηκε κατά 41% για κάθε αύξηση 20ng/ χιλιοστόλιτρο D. Οι γυναίκες που λάμβαναν >400 IU D / μέρα είχαν 42% μείωση του κινδύνου για σκλήρυνσης. Παρόμοιες παρατηρήσεις έχουν γίνει και την αρθρίτιδα και την οστεοαρθρίτιδα. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε παιδιά μειώνει το κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 1. Η αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης D στη διάρκεια της κύησης μειώνει το κίνδυνο για την ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων νησιδίων στους απογόνους. Σε μία άλλη μελέτη η ανεπάρκεια βιταμίνης D συνδέθηκε με την μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης καθώς επίσης και με το μεταβολικό σύνδρομο. Τέλος μία άλλη μελέτη έδειξε ότι μια συνδυασμένη ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου 1200mg ασβεστίου και 800IU βιταμίνης D μείωσε το κίνδυνο για ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2.

Καρδιαγγειακά

Ζώντας σε υψηλά γεωγραφικά πλάτη ο κίνδυνος για υπέρταση και καρδιαγγειακές ασθένειες αυξάνει. Σε μία μελέτη ασθενών με υπέρταση που εκτίθονταν στην υπεριώδη ακτινοβολία B για 3 μήνες από 3 φορές την εβδομάδα, τα επίπεδα της βιταμίνης D αυξήθηκαν κατά 180% και η

αρτηριακή πίεση κατέστη φυσιολογική. Πέρα από τα παραπάνω η έλλειψη της βιταμίνης D έχει συνδεθεί με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και με τα επίπεδα φλεγμονωδών παραγόντων στο αίμα συμπεριλαμβανομένων της C αντιδρώσας πρωτεΐνης και της ιντερλευκίνης.

4.4.3 Σχιζοφρένεια και κατάθλιψη (Berk et al., 2007; Holick, 2007; Cieslak et al., 2014)

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει συσχετιστεί με αυξημένη εμφάνιση της σχιζοφρένειας και της κατάθλιψης. Η διατήρηση της επάρκειας βιταμίνης D κατά τη πρώιμη ζωή παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του εγκεφάλου καθώς επίσης και στη διατήρηση της ψυχικής λειτουργίας αργότερα.

4.4.4 Λειτουργία πνευμόνων και συριγμός (Holick, 2007)

Άνδρες και γυναίκες με βιταμίνη D μεγαλύτερη από 35ng/ χιλιοστόλιτρο είχαν 175 ml περισσότερο εκπνεόμενο όγκο σε ένα δευτερόλεπτο. Παιδιά και γυναίκες που ζούσαν στο εσωτερικό της πόλης είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D. Οι γυναίκες που έχουν ανεπάρκεια της βιταμίνης κατά τη διάρκεια της κύησης διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ασθένειες συριγμού.

Β ΜΕΡΟΣ-ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά καιρούς έχουν πραγματοποιηθεί ποικίλες έρευνες με σκοπό το προσδιορισμό της υποβιταμίνωσης D, για διαφορετικό λόγο κάθε φορά, σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες καθώς επίσης και σε διαφορετικές περιοχές και ηπείρους.

Οι περισσότερες έρευνες που έχουν γίνει προσδιορίζουν κυρίως τη σχέση της βιταμίνης D με τα κόκκαλα και τις ασθένειες που σχετίζονται με αυτά σε περιπτώσεις ανεπάρκειας της. Πέρα από αυτό αναφέρονται στις πηγές πρόσληψης της, όπου τονίζουν ιδιαίτερα τη σημασία πρόσληψης της από τον ήλιο σε σχέση με τις τροφές. Σε αντίθεση παρατηρούμε ότι οι έρευνες οι οποίες έχουν μελετήσει τη σχέση της βιταμίνης D με τις μητέρες και τα πρόωρα νεογνά είναι ελάχιστες. Αυτό ήταν και το βασικότερο κίνητρο για τη διεξαγωγή της συγκεκριμένης μελέτης.

1.1 Υποβιταμίνωση κύησης (σε βιταμίνη D) και τα αποτελέσματα αυτής (Lapillonne, 2010)

Η βιταμίνη D τα τελευταία χρόνια ερευνάται όλο και περισσότερο τόσο για το ρόλο της κατά τη διάρκεια της κύησης όσο και για το ρόλο της στο αποτέλεσμα της κύησης. Τόσο στην προ όσο και στη μετά εγκυμοσύνη ζωή η βιταμίνη αυτή χρησιμεύει στην απορρόφηση του φωσφόρου και του ασβεστίου από τον οργανισμό (Michie & Sanchez, 2011; Skowrońska-Józwiak et al., 2014). Κατά τη διάρκεια της κύησης μεταφέρονται στο μωρό 30gr ασβεστίου. Το μεγαλύτερο μέρος το λαμβάνει κατά το τελευταίο τρίμηνο, για αυτό το λόγο στα πρόωρα και στα χαμηλού βάρους νεογνά παρατηρείται να έχουν μειωμένη επάρκεια σε ασβέστιο, μέταλλα και φώσφορο (Michie & Sanchez, 2011).

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές τόσο στη μητέρα όσο και στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Κατά τη διάρκεια της κύησης η ανάγκη για επάρκεια βιταμίνης D φαίνεται να αυξάνει σημαντικά σε περιόδους ταχείας ανάπτυξης του εμβρύου αλλά ακόμα και στην νεογνική ηλικία και τον θηλασμό. Στην εγκυμοσύνη η ανεπάρκεια της βιταμίνης D επηρεάζει δυνητικά το αποτέλεσμα της εγκυμοσύνης και την υγεία του μωρού (Skowrońska-Józwiak et al., 2014).

Η έλλειψή της έχει σοβαρές επιπτώσεις στην οστική ανάπτυξη και γενικότερα στην υγεία του ατόμου. Γυναίκες με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D μπορεί να έχουν υψηλότερο κίνδυνο για προεκλαμψία, κολπικές μολύνσεις και διαβήτη κύησης. Ακόμα είναι δυνατό να αναπτύξουν οστεοπόρωση (Hashemipour et al., 2014) οστεομαλακία (Michie & Sanchez, 2011) και υπερτασικές διαταραχές (Mulligan et al., 2010). Όταν η εγκυμοσύνη συνδυάζεται με υπέρταση, οδηγείτε αυτόματα σε ανεπάρκεια βιταμίνης D που έχει ως αποτέλεσμα να επηρεάζει αρνητικά

τη λειτουργία του πλακούντα ,την ανάπτυξη του εμβρύου, ενώ αυξάνει σημαντικά ο κίνδυνος για γέννηση πρόωρου νεογνού (Michie & Sanchez, 2011). Επιπλέον στις έγκυες μπορούν να προκληθούν κακώσεις της μητρικής λεκάνης (Skowrońska-Józwiak et al., 2014) κατά τη διάρκεια του τοκετού, ενώ αυξάνουν τη προδιάθεσή τους στα κατάγματα (Michie & Sanchez, 2011).

Πέρα από τα παραπάνω η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει συνδεθεί με γέννηση μωρών χαμηλού βάρους, ενώ έχει αναφερθεί και μεγαλύτερη πιθανότητα ανάγκης πραγματοποίησης καισαρικής τομής (Mulligan et al., 2010).

Βάσει ερευνών έχει αποδειχτεί ότι τα παιδιά ,των οποίων οι μητέρες είχαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D κατά τη κύηση, γεννιόντουσαν με χαμηλές αποθήκες βιταμίνης D στην εξωμήτρια ζωή (Skowrońska-Józwiak et al., 2014). Στα παιδιά, η ανεπάρκεια της συγκεκριμένης βιταμίνης, έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις, σχιζοφρένεια, αυξημένο σωματικό βάρος, άσθμα και ευαίσθητο σε ασθένειες αναπνευστικό σύστημα, ραχίτιδα, αδύναμο σκελετό μέχρι την ηλικία των εννέα ετών (Mulligan et al., 2010; Michie & Sanchez, 2011; Skowrońska-Józwiak et al., 2014) όπως επίσης και προδιάθεση για παχυσαρκία και διαβήτη (Mulligan et al., 2010; Skowrońska-Józwiak et al., 2014). Επιπλέον η ανεπάρκεια της D στα παιδιά έχει συσχετιστεί με αλλαγές στη μορφολογία του εγκεφάλου του νευρικού και του ανοσοποιητικού συστήματος (Michie & Sanchez, 2011).

Επίσης έρευνες έχουν δείξει ότι η επαρκής χορήγηση βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της κύησης αυξάνει το σωματικό βάρος του εμβρύου και μειώνει τα ποσοστά οστεομαλακίας ή ραχίτιδας στα νεογνά (Hashemipour et al., 2014; Skowrońska-Józwiak et al., 2014).

Αξίζει να αναφερθούμε στο ότι έχουν υπάρξει έρευνες οι οποίες υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στη βιταμίνη D και στην εμφάνιση προωρότητας. Πιο συγκεκριμένα, σε μια έρευνα, παρατηρήθηκε σε μητέρες που λάμβαναν συμπληρώματα ω3 λιπαρών οξέων να μην έχουν 50nmol/L (OH) πριν το πρόωρο τοκετό και παρόλα αυτά να οδηγούνται στη γέννηση πρόωρων νεογνών. Επίσης παρατηρήθηκε χαμηλή συγκέντρωση βιταμίνης D στον ορό, σε μητέρες που καταλάωναν πολλά ψάρια (Thorp et al., 2012). Ο IOM εξέφρασε την ανησυχία του πως ορισμένες έρευνες έχουν υποδείξει ότι η θνησιμότητα από κάθε αίτιο αυξήθηκε όταν τα επίπεδα της βιταμίνης D στο αίμα ήταν >math>50\text{ng/ml}</math> (Holick et al., 2011). Τέλος ποικίλες έρευνες φαίνεται να δείχνουν πως η μη ύπαρξη συσχέτισης βιταμίνης D και πρόωρου νεογνού μπορεί να οφείλεται σε μόλυνση του πλακούντα ή σε φλεγμονή του (Bodnar et al., 2015).

1.2 Σκοπός της μελέτης

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να μελετηθεί η επάρκεια βιταμίνης D σε πρόωρα νεογνά και τις μητέρες τους, καθώς επίσης το κατά πόσο αυτές οι γυναίκες είναι σε θέση να δώσουν παιδιά εξίσου με ανεπάρκεια βιταμίνης D σε μονήρη ή πολλαπλή κύηση.

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο αυτής της έρευνας αξιολογήθηκαν και άλλοι παράγοντες όπως η πιθανή σύννοδος νοσηρότητα σε νεογνά με ανεπάρκεια βιταμίνης D, η επίδραση διαφορετικών δόσεων από του στόματος βιταμίνης D στα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D του ορού, καθώς και του φωσφόρου, ασβεστίου, μαγνησίου, αλκαλικής φωσφατάσης ορού, παραθορμόνης αίματος και ασβεστίου ούρων.

Επιπλέον, η εμφάνιση μεταβολικής οστικής νόσου σε πρόωρα που λαμβάνουν διαφορετικές δόσεις υποκατάστασης βιταμίνης D και τέλος οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου ανεπάρκειας βιταμίνης D σε πρόωρα νεογνά, στα οποία όμως δεν θα γίνει αναφορά στην παρούσα πτυχιακή μελέτη, λόγο ελλιπής χορήγησης δεδομένων.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Χαρακτηριστικά δείγματος

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν βρέφη που γεννήθηκαν στο Μαιευτήριο "ΙΑΣΩ" στο Μαρούσι Αττικής, και εισήχθησαν στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) από το Ιανουάριο του 2014 έως τον Ιούνιο του 2014, καθώς επίσης και οι μητέρες αυτών. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή του Μαιευτηρίου «ΙΑΣΩ» και οι γονείς των νεογνών υπέγραψαν ένα έντυπο συγκατάθεσης πριν από την εγγραφή των παιδιών τους στη μελέτη.

Συνολικά έλαβαν μέρος 26 πρόωρα νεογνά και των δύο φύλων, καθώς επίσης και οι μητέρες αυτών.

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

- i. Ηλικία κύησης 23-36 εβδομάδων,
- ii. Το βάρος γέννησης <2500g,
- iii. Είσοδος στη MENN μέσα σε 12 ώρες μετά τη γέννηση και
- iv. Χορήγηση > 80% της συνολικής ενέργειας μέσω της παρεντερικής διατροφής, κατά τις 5 πρώτες ημέρες της ζωής τους.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν τα πρόωρα νεογνά, τα οποία τηρούσαν τα παρακάτω κριτήρια:

- i. Βαριά σηψαιμία,
- ii. Συγγενείς και επίσημες λοιμώξεις,
- iii. Ατρησία χοληφόρου,
- iv. Χορήγηση παρεντερικής διατροφής για λιγότερο από επτά ημέρες και
- v. Θάνατος.

2.2 Δεδομένα και συλλογή δειγμάτων

Η επιλογή των νεογνών αξιολογήθηκε από τους νεογνολόγους της MENN με βάση τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού. Τα επίπεδα της βιταμίνης D στα πρόωρα νεογνά αξιολογήθηκαν μετά την εισαγωγή, ή εντός των πρώτων δέκα ημερών ζωής τους. Επίσης, μετρήθηκαν τα επίπεδα βιταμίνης D της μητέρας, η οποία συμπλήρωνε ένα ειδικό ερωτηματολόγιο εκτίμησης επιπέδων βιταμίνης D καθώς και ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων ειδικά σχεδιασμένο για την βιταμίνη D. Το ερωτηματολόγιο περιλάμβανε παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα της βιταμίνης στη μητέρα, και κατ' επέκταση το νεογνό, μεταξύ άλλων η λήψη συμπληρωμάτων, η έκθεση στον ήλιο, η σωματική δραστηριότητα, η συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων πλούσιων στη βιταμίνη.

Η αιμοληψία των μητέρων και των νεογνών πραγματοποιούνταν τη μέρα του τοκετού από τους νοσηλευτές. Η αιμοληψία της μητέρας γινόταν κανονικά από περιφερική φλέβα στο χέρι, ενώ του νεογνού από τη φτέρνα. Στη συνέχεια τα δείγματα στέλνονταν για φύλαξη στις καταψύξεις των εργαστηρίων. Αφού συγκεντρώθηκαν όλα τα δείγματα αίματος, τοποθετήθηκαν μέσα σε ένα κλειστό δοχείο από φελιζόλ, το οποίο περιείχε πάγο και μεταφέρθηκαν από την αιμοδοσία του νοσοκομείου στα εργαστήρια παρεντερικής της MENN, όπου έγινε ο προσδιορισμός της βιταμίνης D από το αρμόδιο προσωπικό.

Η συλλογή και η αξιολόγηση των δεδομένων έγινε αρχίζοντας από το τοκετό μέχρι το τέλος της υποστήριξης με ΠΔ των πρόωρων νεογνών. Τα δεδομένα περιλάμβαναν ανθρωπομετρικές (βάρος) και βιοχημικές εξετάσεις. Το βάρος μετρήθηκε με ηλεκτρονικό ζυγό βρεφών ακριβείας 2g. Τα ιατρικά δεδομένα σχετικά με την ηλικία κύησης, τη διάγνωση και την κλινική κατάσταση συλλέχθηκαν από τα ιατρικά αρχεία. Επίσης καταγράφηκαν ο αριθμός των ημερών της σίτισης με ΠΔ, όπως επίσης και η σύσταση των χορηγούμενων παρεντερικών .

2.3 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS έκδοση 21 (SPSS Inc, Illinois, USA). Για τη σύγκριση των χαρακτηριστικών των δύο ομάδων (μητέρες και νεογνά) χρησιμοποιήθηκαν οι συντελεστές γραμμικής συσχέτισης Pearson και Spearman. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5%. Τα αποτελέσματα αναγράφονται ως μέση τιμή±SD.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην ομάδα παρέμβασης (Ομάδα 1) συμμετείχαν 26 πρόωρα νεογνά από τα οποία τα 14 ήταν κορίτσια και τα 12 αγόρια. Όλα τα νεογνά βρίσκονταν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Παρέμεναν σε θερμοκοιτίδα και η κατάσταση υγείας κάθε νεογνού διέφερε (π.χ. βαριά άρρωστο, σήψη, ανάγκη τεχνητής υποστήριξης αναπνοής, φωτοθεραπεία κ.α.). Επομένως η κατάσταση υγείας θεωρείται βαριά για όλα τα νεογνά που έλαβαν μέρος στη μελέτη.

Στην ομάδα παρέμβασης (Ομάδα 2) συμμετείχαν αντίστοιχα οι 20 μητέρες των πρόωρων νεογνών. Ο μέσος όρος ηλικίας των μητέρων ήταν 31,5 (±4,7) έτη. Σχεδόν όλες οι μητέρες (90%) ήταν ελληνικής καταγωγής.

Μετά την ανάλυση των 26 δειγμάτων που συλλέχθηκαν για κάθε νεογνό και τη μητέρα αυτού, προέκυψαν τα ποσοτικά αποτελέσματα που αναλύονται παρακάτω. Η συλλογή και η αξιολόγηση των δεδομένων έγινε αρχίζοντας από το 3ο μήνα της κύησης μέχρι και τη γέννηση του νεογνού.

Από τα ερωτηματολόγια που συμπλήρωσαν οι μητέρες φάνηκε ότι μόνο 2 μητέρες εμφάνισαν σοβαρές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της κύησης (πχ οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αιμορραγία και νοσηλεία) και 3 από αυτές την ύπαρξη κάποιας περιστασιακής αιμορραγίας. 8 από αυτές (40%) λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (π.χ. T4, salospir) , ενώ 2 από αυτές (10%) δήλωσαν ότι κάπνιζαν. Όλες δήλωσαν μηδενική κατανάλωση αλκοόλ. Κατά δήλωσή τους, μόνο οι 12 (60%) ανέφεραν ότι λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου κατά την κύηση.

Πίνακας1Π .Κατάταξη επάρκειας βιταμίνης D βάση ορίων (Ross et al., 2011)

Τιμή αίματος 25(OH)D	Χαρακτηρισμός
< 20 ng/ml	Έλλειψη
20-30 ng/ml	Ανεπάρκεια
30 – 80 ng/ml	Φυσιολογικό εύρος τιμών
>80 ng/ml	Τοξικότητα

Η μέση τιμή βιταμίνης D των μητέρων ήταν 16,6 (\pm 10,4) ng/ml. Βάσει των μετρήσεων βιταμίνης D, από τις 20 μητέρες οι 13 βρέθηκαν με έλλειψη, οι 4 με ανεπάρκεια και μόνο 3 είχαν φυσιολογικές τιμές βιταμίνης D.

Η μέση τιμή βιταμίνης D στα νεογνά ήταν 17,9 (\pm 9,4) ng/ml. Σύμφωνα με την αξιολόγηση των τιμών τους βρέθηκαν να είναι 17 παιδιά σε έλλειψη, 6 σε ανεπάρκεια και 5 εντός του φυσιολογικού εύρους.

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ των τιμών βιταμίνης D στις μητέρες και στα νεογνά κατά τη γέννηση ($r=0,511$, $p=0,008$). Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του βάρους γέννησης νεογνού ούτε με τα δικά τους επίπεδα βιταμίνη D ($r=-0,263$, $p>0,05$) κατά τη γέννηση, ούτε και με τα επίπεδα βιταμίνης D των μητέρων τους ($r=0,150$, $p>0,05$).

		Μέτρηση βιταμίνης D στο νεογνό κατά τη γέννηση		Μέτρηση βιταμίνης D στη μητέρα μετά τη γέννηση του νεογνού	
Κωδ.	Φύλο	Τιμή (ng/ml)	Αξιολόγηση	Τιμή (ng/ml)	Αξιολόγηση
1	ΑΡΡΕΝ	26,71	ανεπάρκεια	30,62	Φυσιολογικό
2	ΑΡΡΕΝ	27,18	ανεπάρκεια	15,51	Έλλειψη
3	ΑΡΡΕΝ	3,44	έλλειψη	4,56	Έλλειψη
4	ΘΗΛΥ	15,74	έλλειψη	4,15	Έλλειψη

5	APPEN	31	φυσιολογικό	29,15	Ανεπάρκεια
6	ΘΗΛΥ	31	φυσιολογικό	12,85	Έλλειψη
7	APPEN	35,56	φυσιολογικό	21,56	Ανεπάρκεια
8	ΘΗΛΥ	26,96	ανεπάρκεια	20,57	Ανεπάρκεια
9	APPEN	19,96	έλλειψη	8,96	Έλλειψη
10	ΘΗΛΥ	10,06	έλλειψη	19,45	Έλλειψη
11	APPEN	16,21	έλλειψη	17,02	Έλλειψη
12	APPEN	8,74	έλλειψη	4,09	Έλλειψη

Πίνακες 2Π, 3Π. Μετρήσεις βιταμίνης D μητέρας και νεογνού κατά τη γέννηση του νεογνού.

Στα 15 πρόωρα νεογνά παρατηρούμε ότι υπάρχει συμφωνία στην κατηγοριοποίηση των επιπέδων βιταμίνης D ανάμεσα στο αίμα της μητέρας και του παιδιού. Σε 4 περιπτώσεις φαίνεται να εμφανίζεται ανεπάρκεια (20-30 ng/ml) στο νεογνό, ενώ η μητέρα έχει φυσιολογικό εύρος (30 – 80 ng/ml) βιταμίνης D. Σε 1 περίπτωση φαίνεται η μητέρα με έλλειψη (< 20 ng/ml) και το παιδί με ανεπάρκεια (20-30 ng/ml). Σε 2 περιπτώσεις η μητέρα με ανεπάρκεια (20-30 ng/ml) και το παιδί φυσιολογικό (30 – 80 ng/ml). Σε 1 νεογνό, η μητέρα με έλλειψη (< 20 ng/ml) γέννησε παιδί με φυσιολογική τιμή (30 – 80 ng/ml). Σε 2 περιπτώσεις, η μητέρα ήταν με ανεπάρκεια (20-30 ng/ml) και το παιδί με έλλειψη (< 20 ng/ml) και σε 1 η μητέρα με φυσιολογικό εύρος (30 – 80 ng/ml) και το παιδί με έλλειψη (< 20 ng/ml).

<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center; color: red;">Μέτρηση βιταμίνης D στο νεογνό κατά τη γέννηση</div> <div style="text-align: center; color: blue;">Μέτρηση βιταμίνης D στη μητέρα μετά τη γέννηση του νεογνού</div> </div>						
Κωδ.	Φύλο	Τιμή (ng/ml)	Αξιολόγηση	Τιμή (ng/ml)	Αξιολόγηση	Παρατηρήσεις
1	ΘΗΛΥ	11,02	έλλειψη	5,06	έλλειψη	A'
2	ΘΗΛΥ	13,04	έλλειψη	5,06	έλλειψη	B'
3	ΘΗΛΥ	6,31	έλλειψη	7,92	έλλειψη	A'
4	APPEN	12,36	έλλειψη	7,92	έλλειψη	B'

5	ΘΗΛΥ	13,93	έλλειψη	25,95	ανεπάρκεια	A'
6	ΘΗΛΥ	8,06	έλλειψη	25,95	ανεπάρκεια	B'
7	APPEN	12,7	έλλειψη	17,14	έλλειψη	A'
8	ΘΗΛΥ	14,64	έλλειψη	17,14	έλλειψη	B'
9	APPEN	23,58	ανεπάρκεια	34,69	φυσιολογικό	A'
10	ΘΗΛΥ	25,93	ανεπάρκεια	34,69	φυσιολογικό	B'
11	ΘΗΛΥ	21,65	ανεπάρκεια	34,69	φυσιολογικό	Γ'
12	ΘΗΛΥ	16,89	έλλειψη	11,76	έλλειψη	Το μόνο επιζόν έμβρυο
13	APPEN	14,37	έλλειψη	4,88	έλλειψη	Το μόνο επιζόν έμβρυο
14	ΘΗΛΥ	19,02	έλλειψη	32	φυσιολογικό	Το μόνο επιζόν έμβρυο

Πέρα από τα παραπάνω υπήρχαν δίδυμες και τρίδυμες κυήσεις με μόνο ένα επιζόν έμβρυο.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τα παραπάνω αποτελέσματα μπορούμε να εξάγουμε τα εξής συμπεράσματα:

Η επάρκεια του νεογνού σε βιταμίνη D φάνηκε σύμφωνα με την έρευνα να επηρεάζεται από την επαρκή πρόσληψη βιταμίνης D της μητέρας. Τα 18 δείγματα πρόωρων νεογνών και των μανάδων τους που είχαμε στη μελέτη συμφωνούσαν ως προς την κατηγοριοποίηση των επιπέδων βιταμίνης D στο αίμα της μητέρας και αντίστοιχα του παιδιού της (π.χ. έλλειψη-έλλειψη, ανεπάρκεια-ανεπάρκεια). Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τη βιβλιογραφία. Επίσης, ενισχύει τη θεώρηση ότι η μειωμένη παρουσία βιταμίνης D αποτελεί παράγοντα που παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση προωρότητας, μιας και στις 18 από τις 26 πρόωρες κυήσεις του δείγματος παρατηρήθηκε έλλειψη της βιταμίνης D (Thorp et al., 2012; Wagner et al., 2014; Bodnar et al., 2015).

Ωστόσο, αν και ο αριθμός του δείγματος ήταν πολύ μικρός, παρατηρήθηκαν και περιπτώσεις τόσο στις μονήρεις όσο και στις πολλαπλές κυήσεις όπου μητέρες με φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D γέννησαν με παιδιά με ανεπάρκεια/έλλειψη, αλλά και τούμπαλιν. Το γεγονός αυτό ενισχύει την άποψη ότι υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που καθορίζουν τα επίπεδα βιταμίνης D στα νεογνά, επισημαίνοντας την ανάγκη για περαιτέρω ερευνητική προσπάθεια.

Επομένως, εξακολουθούν να υπάρχουν τα παρακάτω ερωτήματα, τα οποία χρήζουν περαιτέρω διερεύνηση όπως: Πως είναι εφικτό να εμφανίζεται επάρκεια βιταμίνης D σε νεογνό που η μητέρα είχε ανεπάρκεια ή έλλειψη βιταμίνης D; Σε ποιούς παράγοντες πιθανό να οφείλονται αυτά; Για ποιους λόγους εμφανίζονται νεογνά με ανεπάρκεια ή έλλειψη ενώ η μητέρα έχει φυσιολογικό εύρος βιταμίνης D; Ευθύνεται αποκλειστικά και μόνο η προωρότητα για αυτό ή συμβαίνει κάτι άλλο; (Holick et al., 2011; Thorp et al., 2012; Bodnar et al., 2015).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Μπόσκου, Δ. (2004). *Χημεία Τροφίμων*. Έκδοση. Θεσ/νικη: Δ. Εκδόσεις Γαργατάνη.
2. Παπαβασιλείου, Α. (2008). *Εγχειρίδιο διατροφής*. Αθήνα.
3. Calvo, M. and Whiting, S. (2005) 'Symposium: Vitamin D Insufficiency: A Significant Risk Factor in Chronic Diseases and Potential Disease-Specific Biomarkers of Vitamin D Sufficiency', *American Society for Nutritional Sciences*, 135(2), 301-303.
4. Bendik, I. and Eggersdorfer, M. and Friedel, A. and Ross, F.F. and Weber, P. (2014) 'Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health', *Front Physiol*, 5, 248.

5. Holick, M.F.(2007)' Vitamin D deficiency', *N Engl J Med*, 357,266-28.
6. Nicolaidou, et al.(2006)' Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece', *Calcif Tissue Int.*,78(6),337-42.
7. Rigo, J., et al. (2000)'Bone mineral metabolism in the micropremie', *ClinPerinatol*, 27,1487-70.
8. Demarini, S. (2005)'Calcium and phosphorus nutrition in preterm infants', *ActaPaediatr Suppl.*, 94(449),87-92.
9. Senterre, J. et al.(1983)' Effects of Vitamin D and phosphorus on calcium retention in preterm infants fed banked human milk', *J Pediatr*,103,305-7.
10. Senterre, J. and Salle, B. (1982)'Calcium and phosphorus economy of the preterm infant and its interaction with vitamin D and its metabolites', *ActaPaediatrScandSuppl*,296,85-92.
11. Vieth, et al.(2007)'The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective', *Am J ClinNutr*, 85,649-50.
12. Agostoni, C., et al.(2010) 'Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. Journal Pediatric Gastroenterology and Nutrition', *ESPGHAN Committee on Nutrition*, 50(1), 85-91.
13. Wagner, C.L., et al.(2008)' Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents', *Pediatrics*,122(5),1142-52.
14. Holick, et al.(2011)' Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline', *J ClinEndocrinolMetab.*, 96(7),1911-30.
15. Κατσιλάμπρου, Ε. (2008).*Εγχειρίδιο παιδικής διατροφής*. 3^η έκδοση. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου.
16. World Health Organization(WHO).(1997).*Manual of the international statistical classification of diseases, injuries and causes of death*. 9th ed of 1975.Geneva, Switzerland.
17. Κατσιλάμπρου, Ε., Κουρσουμπά, Θ., Λάππα, Ε. και Τσαρούχη, Α.(2000). *Διατροφολογία*. Τρίτη έκδοση.Αθήνα: Εκδόσεις Πασχαλίδης.
18. Behrman, R., Butler, A.(2007) 'Preterm Birth:Causes, Consequences, and Prevention'.Washington.
19. Κώσταλος, Χ.(1996).*Νεογνολογία*. Α' έκδοση. Αθήνα.
20. Brine, E. and Ernst, J.(2004)'Total parenteral nutrition for premature infant'. West Michigan, 133-155.
21. Ζαμπέλας, Α.(2003).*Η Διατροφή στα στάδια της ζωής*. Δεύτερη ανατύπωση.Αθήνα:Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης.

22. Ζαμπέλας, Α.(2011).*Κλινική Διαιτολογία και Διατροφή με στοιχεία παθολογίας*. Δεύτερη ανατύπωση.Αθήνα:Εκδόσεις Πασχαλίδης.
23. Αλιβιζάτος,Β.,Πετσίνης, Γ. και Σιαβέλλη, Τζ.(1995).’Ολική Παρεντερική Διατροφή από περιφερική φλέβα: ενδείξεις και αποτελέσματα’, *Ελλην. Χειρουργική*,67(5),465-469.
24. Baranowski, L.(1993)’ Central venous access devices: current technologies, uses, and management strategies’, *J Intraven Nurs.*,16(3),167-94.
25. Dempsey, D.T.(1995)’ Complication of parenteral and enteral nutritional support’,In: Torrosian ,M.H .(ed): *Nutrition for the hospitalized patient*, 353-379.
26. Battaglia, F.C. and Thureen, P.J. (1997)’ Nutrition of the fetus and premature infant’, *Nutrition* , 13(10),903-6.
27. Hay,W. Jr(1996)’Assessing the effect of disease on nutrition of the preterm infant’, *Clin Biochem.*, 29(5),399-417.
28. Edmiston, C.E. Jr. and Krzywda, E.A. *Central venous catheter infections. Clinical aspects of Nutrition support with parenteral nutrition.*
29. Hurwitz, M. and Kerner, J.A.(2008)’ Parenteral nutrition’, In: Duggan, C. ,Walter, W.A, and Watkins, J.B. *Nutrition in Pediatrics*. 4th ed. Ontario: Decker, 777-95.
30. Mayers, et al.(2009)’ Parenteral nutrition in neonatal foals: Clinical description, complications and outcome in 53 foals ‘,*The Veterinary Journal* 181, 137–144.
31. Antolín, et al.(2012)’Nutritional support with parenteral nutrition. Course and associated complications’,*España*, 60(6),287-293.
32. CSPEN.(2013)’ CSPEN guidelines for nutrition support in neonates’,*Asia Pac J Clin Nutr* ,22(4),655-663.
33. Hulzebos, C. and Sauer, P.(2007)’Energy requirements’, In:*Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* ,12, 2-10.
34. Devlieger, H. et al.(1993)’Calcium and phosphorus retention in the preterm infant during total parenteral nutrition. A comparative randomised study between organic and inorganic phosphate as a source of phosphorus’,*Clinical Nutrition* .Belgium, 12, 277-281.
35. Jacques, R. and S.(2006)’Nutritional needs of premature infants: Current issues’,*J Pediatr*, 149,80-88.
36. Nutrition Committee, (1995)’Canadian Paediatric Society Nutrient needs and feeding of premature infants’, *CMAJ.*,152(11),1765-85.
37. MacMahon, P., Mayne, P.D. and Blair, M .(1990)’Calcium and phosphorus solubility in neonatal intravenous feeding solutions’, *Arch Dis Child.*,65,352-3.
38. Cosslett, A.,GEmery, S. ,Ferguson, T.I. , Price-Davies, R.(2014)’A review of stability issues associated with vitamins in parenteral nutrition’,*E-SPEN Journal* 9, UK.,e49-e53.

39. Γεωργάτσος, Ι.Γ.(2005). *Εισαγωγή στη Βιοχημεία*. 6η έκδοση. Θεσσαλονίκη:Εκδόσεις Γιαχούδη.
40. Mactier, H. (2013). 'Vitamin A for preterm infants; where are we now?', *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 18 .UK, 166-171.
41. Leape, L. and Valaes, T.(1976)'Rickets in Low Birth Weight Infants Receiving Total Parenteral Nutrition',*Journal of Pediatric Surgery*,Boston,11(5).
42. Virmani, A.(2006)'Vitamin D Deficiency',*Apollo Medicine*, India,3(3).
43. Biesalski, H.(2009)'Vitamin E Requirements in Parenteral Nutrition',*Gastroenterology*, Germany, 137,92–104.
44. Yang, et al.(1989)' Maternal-fetal transport of vitamin K1 and its effects on coagulation in premature infants', *J Pediatr* ,115,1009-13.
45. Lapillonne, A.(2010)'Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes', *Medical Hypotheses* 74 , USA, 71–75.
46. Skowrońska-Jóźwiak, E.(2014)'Assessment of adequacy of vitamin D supplementation during pregnancy', *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, Poland,21(1),198–200.
47. Michie, C. and Sanchez, N.(2011)' Mothers, babies and vitamin D: Old disease, new problem',*Early Human Development* 87 ,United Kingdom, 711–714.
48. Hashemipour, S. et al. (2014)'Effect of treatment of vitamin D deficiency and insufficiency during pregnancy on fetal growth indices and maternal weight gain: a randomized clinical trial',*European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 172, Iran, 15–19.
49. Mulligan, M. et al.(2010)'Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation',*Am J Obstet Gynecol* ,New York, 202,429.e1-9.
50. Lyer, P. and Diamond, F. (2007) 'Shedding Light on Hypovitaminosis D and Rickets',*Advances in Pediatrics* 54, USA, 115–133.
51. Boyle, V.(2014)'Vitamin D and pregnancy', *Obstetrics, Gynaecology and reproductive medicine*,New Zealand,24,10.
52. Barrett, H. et al.(2010)'Vitamin D and pregnancy: An old problem revisited',*Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 24, Australia, 527–539.
53. Poon, A. et al.(2013)'Vitamin D deficiency and severe asthma', *Pharmacology & Therapeutics* 140 ,Canada, 148–155.
54. Norman, A. W. (2012)'The history of the discovery of vitamin D and its daughter steroid hormone',*Ann. Nutr. Metab.* 61,199–206. In: Bendik, et al.(2014)'Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health', *Front Physiol*,5:248.

55. Mellanby, E.(1919) ‘An experimental investigation on rickets’,*Lancet* 193, 407–412, In: Bendik, et al.(2014)’Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health’,*Front Physiol*,5:248.
56. Mellanby, E.(1919)’ An experimental investigation on rickets’, *Nutr. Rev*,34, 338–340,In: Bendik, et al.(2014)’Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health’, *Front Physiol*,5:248.
57. Platt, B. S. (1956)Sir Edward Mellanby, 8 April 1884-30 January 1955. *Br. J. Nutr.* 10, 177–181. In: Bendik, et al.(2014)’Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health’, *Front Physiol*,5:248.
58. Hess, A. F. and Weinstock, M. (1925)’The antirachitic value of irradiated cholesterol and phytosterol. II. Further evidence of change in biological activity’, *Methods Enzymol*,64, 181–191.In: Bendik,et al.(2014)’Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health’, *Front Physiol*,5:248.
59. Huldschinsky, K.(1919). Heilung von Rachitis durch künstliche Höhensonne. *Dtsch. Med. Wochenschr.* ,45, 712–713, In: Bendik, et al.(2014)’Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health’, *Front Physiol*,5:248.
60. Huldschinsky, K.(1926). The antirachitic: zone of the ultra-violet. *Klinische Wochenschrift* 5:1972–1973. In: Bendik,et al.(2014)’Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health’, *Front Physiol*,5:248.
61. Schenck, F., Von Werder, F. And Windaus, A.(1936)’Über das antirachitisch wirksame Bestrahlungsprodukt aus 7-Dehydrocholesterin’,*Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie* 241,100–103.In: Bendik, et al.(2014)’Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health’, *Front Physiol*,5:248.
62. Reid, B.(2014)’Skeletal and nonskeletal effects of vitamin D: is vitamin D a tonic for bone and other tissues’,*International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation*.
63. Glerup,H. et al.(2000)’Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited’,*Journal of internal medicine*, 247(2):260-8.
64. Pitt,M. & Haussler.M.(1977)’Vitamin D: Biochemistry and Clinical Applications ‘,*University of Arizona Health Sciences Center, Tucson, Arizona, USA* ,*Skeletal Radiol.* 1, 191-208.

65. Linke, H.K. (2013)'Neonatal effects of enhanced vitamin D and vitamin D for premature infants' , *Handbook of vitamin D in human health, Prevention, treatment and toxicity, Human Health* , 4.
66. Calvo ,M. and Whiting,S.(2010)'Determinants of Vitamin D Intake',*C Springer Science & Business Media*.
67. Liu, J.(2013)'Vitamin D and diabetes mellitus: where are we?'*Handbook of vitamin D in human health: Prevention, treatment and toxicity',Human Health Handbooks no. 4*.
68. Malesa-Cieciewicz, M. and Usydus, Z. (2015)'Vitamin D: Can fish food-based solutions be used for reduction of vitamin D deficiency in Poland?',*National Marine Fisheries Research Institute, Department of Food and Environmental Chemistry, Gdynia, Poland*,187–192.
69. McDonnell, S., Frencha,C., Heaney,R.(2014)'Quantifying the food sources of basal vitamin D input', *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*,144,149–151.
70. Baylev, G.(2014)'Special considerations in the premature and ex-premature infant',*Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 15:3,107-110.
71. Castles ,A. et al.(1999)' Effects of Smoking During Pregnancy Five Meta-Analyses', *American Journal of Preventive Medicine*.
72. Raatikainen,K.,Huurinainen,P.,Heinonen,S.(2007)'Smoking in early gestation or through pregnancy: A decision crucial to pregnancy outcome',*Preventive Medicine* 44 ,Finald,59–63.
73. Jaddoe,V. et al. (2007)'Moderate Alcohol Consumption During Pregnancy and the Risk of Low Birth Weight and Preterm Birth',*The Generation R Study* ,New York,834–840.
74. Kandall,S. et al.(1977)'The narcotic-dependent mother: fetal and neonatal consequences',*Departments of Pediatrics and Psychiatv*,New York,159-169.
75. Dijplessis,H. et al.(1997).Adolescent Pregnancy: Understanding the Impact of Age and Race on Outcomes.New York,20:187-197.
76. Galland,B. and Elder,D.(2014)'Sudden Unexpected Death in Infancy: Biological Mechanisms',*Paediatric Respiratory Reviews* 15, New Zealand ,287–292.
77. Rocha,F. et al.(2013)'Genetic associations of relaxin: preterm birth and premature rupture of fetal membranes',*American Journal of Obstetrics & Gynecology*.

78. Goldenberg,R. et al.(2008).Epidemiology and causes of preterm birth.Lancet ,371: 75–84.
79. Braake,F. et al.(2007)'Parenteral amino acid and energy administration to premature infants in early life',*Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 12, Rotterdam,The Netherlands, 11-18.
80. Singer,P. et al.(2009)'ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care', *Clinical Nutrition* ,28,387–400.
81. Cieslak, K. et al.(2014)'Low Vitamin D levels predict clinical features of schizophrenia',*Schizophrenia Research* 159, USA,543–545.
82. Berk, M. et al.(2007)'Vitamin D deficiency may play a role in depression',*Medical Hypotheses* 69,Australia,1316–1319.
83. Ross, A.C., Taylor, C.L., Yaktine, A.L., Del Valle, H.B. (2011).Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Food and Nutrition Board. .Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D. Washington,DC: National Academy Press.
84. Mulligan, M. et al.(2010)'Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation',*Am J Obstet Gynecol* ,New York, 202:429.e1-9.
85. Michie, C.,Sanchez, N. (2011)'Mothers, babies and vitamin D: Old disease, new problem',*Early Human Development* 87 ,United Kingdom, 711–714.
86. Hashemipour, S. et al. (2014)'Effect of treatment of vitamin D deficiency and insufficiency during pregnancy on fetal growth indices and maternal weight gain: a randomized clinical trial',*European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 172, Iran, 15–19 .
87. Braake.F. et al.(2007)'Parenteral amino acid and energy administration to premature infants in early life',*Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 12, Rotterdam,The Netherlands,11-18.
88. Thorp, et al.(2012).Vitamin D status and recurrent preterm birth: A nested case-control study in high-risk women',*BJOG*,119(13): 1617–1623.
89. Holick, et al.(2011)'Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline',*J Clin Endocrinol Metab*, 96(7):1911–1930.
90. Bodnar, et al.(2015)' Early-Pregnancy Vitamin D Deficiency and Risk of Preterm Birth Subtypes',*Obstet Gynecol* ,125:439–47.

