

TERAPIJA GASTROENTEROLOŠKIH SMETNJI U DJECE S CISTIČNOM FIBROZOM

DUŠKA TJEŠIĆ-DRINKOVIĆ*, DORIAN TJEŠIĆ-DRINKOVIĆ, ANA VOTAVA-RAIĆ*

Gastroenterolog i nutricionist dio su tima koji skrbi o djeci s cističnom fibrozom. Cistična fibroza je sama po sebi hipermetaboličko stanje, osobito u egzacerbaciji plućne bolesti, pa je briga o adekvatnoj prehrani, i u kvantitativnom (kalorijskom) i u kvalitativnom pogledu, nezaobilazni dio svakodnevne terapije. Nadoknada enzima gušterače uz suplementaciju vitamina topivih u mastima imperativ je za sve bolesnike s nedostatnom funkcijom egzokrine gušterače, a takva je većina pacijenta u Hrvatskoj. S produljenjem života bolesnika sve je više onih sa posebnim gastroenterološkim komplikacijama bolesti. Zbog učestalosti i važnosti izdvajamo mekonijski ileus i njegov ekvivalent u starije djece - sindrom distalne crijevne opstrukcije, gastroezofagealni refluks, rektalni prolaps, opstipaciju, jetrenu bolest i šećernu bolest. Smetnje je važno pravodobno uočiti i točno klasificirati, jer se u nekim slučajevima može djelovati profilaktički i spriječiti njihovo napredovanje. Prikazali smo osnovne terapijske postupke u navedenim stanjima.

Ključne riječi: cistična fibroza, probavni sustav, komplikacije, liječenje

UVOD

Cistična fibroza (CF) je multisistemska bolest, no najviše "stradaju" dva sustava: dišni i probavni. Podsjetimo da je mukoviscidoza prvi put opisana 1938. godine baš kao gastroenterološki entitet u članku Dr. Dorothy Anderson: "Cystic fibrosis of pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study" (1). Prvotno liječenje CF bilo je također u domeni gastroenterologa, jer je prvi enzimski preprat ("Pankreon") patentiran prije 100 godina (2). Enzimska je terapija u modernijem obliku i dalje doživotna svakodnevica za većinu bolesnika, odnosno za sve s potvrđenom insuficijencijom egzokrinog pankreasa. To je točno i za naše pacijente. Većina prepoznatih bolesnika u Hrvatskoj su homo- ili heterozigoti za $\Delta F508$, a uz ovu je deleciju vezana insu-

ficijencija egzokrinog pankreasa, tj. manjak probavnih enzima gušterače (3-5). Međutim, kako je istaknuto u članku Dr. Peršića u ovom broju časopisa, mnogo je potencijalne patologije na probavnom sustavu u sklopu CF koja nije povezana s insuficijencijom egzokrinog pankreasa, pa su i moguće gastroenterološke intervencije sve češći izazov u svakodnevnoj praksi. U ovom će članku, međutim, glavni naglasak biti na tri osnovna stupa gastroenterološke terapije CF: na nadoknadi enzima gušterače, na vitaminskoj suplementaciji, te na kvantitativno i kvalitativno uravnoteženoj prehrani. Potom će se ukratko iznijeti suvremene terapijske mogućnosti za pojedine gastroenterološke smetnje vodeći računa o njihovoj učestalosti i važnosti u pedijatrijskoj populaciji bolesnika s CF.

TERAPIJA ENZIMIMA GUŠTERAČE

Osvrnut ćemo se na pitanja kome propisujemo enzime, što propisujemo i u kojoj dozi, te koji su mogući terapijski problemi odnosno komplikacije. Kojim bolesnicima trebaju enzimi? Malapsorpcija masti je, kao što je ranije navedeno, praktički obavezna gastroenterološka manifestacija u djece s cističnom fibrozom.

Najviše je kompromitirana digestija i apsorpcija masti, ali i bjelancevina. Malapsorpcija je progresivna, pa tako neki bolesnici koji u početku bolesti stvaraju dovoljno enzima kasnije postaju insuficijentni (6). Zbog toga je preporučljivo periodično provjeriti apsorpciju i u djece čija funkcija gušterače inicijalno zadovoljava. Vrlo je dobra korelacija između ostatne funkcije pankreasa i fekalnog izlučivanja masti, pa se određivanje količine masti u stolici smatra "zlatnim standardom" (7).

Istraživanja su pokazala se da je za neometanu apsorpciju dovoljno 1-2% normalne egzokrine aktivnosti gušterače (8). No, u praksi je potrebna mnogo veća enzimska supstitucija da se kontrolira izlučivanje masti stolicom. Cilj enzimske terapije je postići koeficijent apsorpcije masti barem 85%, a idealno više od 95% (9). Enzime treba uzimati uz svaki obrok (i međuobrok) koji sadrži masnoće i bjelancevine. Nisu potrebni za probavu jedino čistih ugljikohidratnih obroka (npr. čisti voćni sok). Doziranje je uvijek individualno, jer i bolesnici sa steatorejom imaju malu, no ipak prisutnu aktivnost enzima gušterače (7).

* Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:
Mr. sc. Duška Tješić-Drinković
Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za pedijatriju
10000 Zagreb, Šalata 4
tel/fax: 01 49 200 13
e-mail: duska.tjesic-drinkovic@zg.tel.hr

Tablica 1.

Pripravci enzima gušterače dostupni na hrvatskom tržištu i količina enzima

Table 1

Available pancreatic enzyme preparations with enzyme content

Naziv lijeka	Proizvođač	Količina enzima (i.j.)*		
		Lipaza	Amilaza	Proteaza
Kreon 10000	Solvay	10000	8000	600
Kreon 25000	Solvay	25000	18000	1000
Panaze 10000	Krka	10000	9000	500
Prolipase	Cilag	5000	2900	330

*i.j. = interakcionalne jedinice

Kakvi enzimski preparati postoje? Enzimski pripravci prerađeni su svinjski pankreatin. Mješavina su tri enzima: lipaze, amilaze i proteaze, no kod obilježavanja "jačine" preparata rukovodimo se količinom lipaze po jednoj kapsuli. Učinkovitost enzimskog pripravka ovisi o više čimbenika. Važna je količina enzima po kapsuli (deklarirana vrijednost u propratnom opisu lijeka je minimalna zajamčena vrijednost, no nerijetko je stvarna koncentracija enzima veća). Potom su važna neka fizičko-kemijska svojstva o kojima ovisi miješanje enzimskih granula/peleta s hranom, brzina i mjesto otpuštanja enzima iz pripravka (10).

Što su kuglice ili granule sadržane u kapsuli manje, to je njihovo miješanje s hranom u želucu bolje i prolaz kroz pilorus sigurniji. Pankreasni su enzimi djelotvorni jedino u alkaličnoj sredini, pa je važno da ih ne neutralizira kiseli želučani sadržaj. Acidorezistentnost enzimskog pripravka osiguravaju zaštitni omotači, po čemu se pojedini pripravci razlikuju (odnosno, razlikuju se po stupnju kiselosti medija u kojem dolazi do lize omotača i oslobađanja enzima). Kvalitete pojedinog enzimskog pripravka diktiraju i način primjene (neposredno prije obroka, za vrijeme obroka i dr.) i dozu (8,9). U Tablici 1. pobrojani su neki enzimski pripravci dostupni na našem tržištu, koji su odobreni na listi HZO-a.

Koliko enzima propisati?

Enzimi djeluju lokalno, u crijevu, ne ulaze u krv i dugo se smatralo da stoga ne mogu naškoditi ni u kojoj dozi, a "višak nepotrošenih" enzima jednostav-

no se izluči stolicom. Danas smo međutim mnogo oprezniji, jer su u posljednjih desetak godina opisani bolesnici s fibroznim zadebljanjem stijenke kolona, što se dovodi u vezu sa velikim dozama pankreasnih enzima (vidi u nastavku) (11,12). U nas nisu zabilježeni takvi slučajevi. Postoje neka opća pravila kojih se valja pridržavati pri propisivanju pripravka enzima. *Prvo*, danas se drži doza od 10000 i.j. po kilogramu tjelesne mase maksimalnom dozvoljenom dnevnom dozom, uz koju neće nastupiti kasna komplikacija terapije - fibrozirajuća kolonopatija (13). *Drugo* opće pravilo temelji se na odnosu količine enzima i masti u hrani i glasi da za ne bi trebalo uzeti više od 4000 i.j. lipaze za svaki gram masnoća (14). *Treće* pravilo uopćeno nalaže upola manju dozu enzima za međuobrok od one koja se propisuje za glavni obrok. *Četvrto* pravilo kaže da enzime treba uvijek individualno titrirati, i odlučiti se za najmanju dozu uz koju je dobra kontrola malapsorpcije. Ove opće smjernice primijenjene na pojedine dobne skupine prikazuje Tablica 2. (13-15).

Tablica 2.

Doziranje enzima gušterače za bolesnike s insuficijencijom egzokrinog pankreasa

Table 2

Pancreatic enzyme treatment in pancreatic insufficient patients

Dobne skupine	Količina enzima
Dojenčad	2000-4000 i.j. lipaze/120 mL majčinog ili dojenačkog mlijeka (tj. 450-900 i.j. /g masti)
Djeca do 4 god.	početna doza: 1000 i.j. lipaze/ kg/obroku (tj. 10.000-20.000 i.j./obrok)
Starija djeca	početna doza: 500 i.j. lipaze/kg/obroku
plus	polovična doza za međuobroke
Maksimum/dan	2.5000 i.j./kg/obrok ili 10.000 i.j./kg/dan; neovisno o dobi ili max. 4000 i.j. lipaze/g masti/dan (nakon dojenja)

Ako je potrebna mala količina enzima (manja nego u jednoj kapsuli) ili ako je riječ o mlađem djetetu koje ne može progutati cijelu kapsulu, ona se može otvoriti. Naime, želatinozna kapsula se tako i tako vrlo brzo otapa u želucu, što omogućuje miješanje granula s hranom (zaštitni omotač obavlja mikropelete). Nakon otvaranja, željena se količina rastopi u malo mlaćne tekućine; bolje čaja, vode, soka ili voćne kašice nego mlijeka (zbog pH vrijednosti). Enzime treba dati neposredno prije jela, a ako su obroci dugotrajni, može se doza prepoloviti i sredinom obroka dati druga polovina. Ako se kapsula otvara, važno je rastopiti i pomiješati njen sadržaj u malo tekućine ili dio obroka, nikako u cijeli obrok.

Doze navedene u Tablici 2. samo su okvirne. Individualna titracija količine enzima temelji se na stručnoj procjeni, odnosno objektivnim pokazateljima apsorpcije masti, a u svakodnevnom životu dozu "ad hoc" modificiraju roditelji ili sami bolesnici na temelju vlastite procjene. Česta je laička greška da se opstipacija pokušava riješiti smanjenom dozom enzima. Opstipacija nikad nije posljedica viška enzima (vidi kasnije!), a njihovo ukidanje ili neadekvatno smanjenje doze dovest će do malapsorpcije masti. Doziranje enzima treba preispitati barem jednom godišnje, u sklopu redovne nutritivološke procjene. Mogući terapijski problemi (komplikacije):

O Nekomolirana malapsorpcija masti najčešće je posljedica netočne inicijalne procjene o gubitku masti i energije stolicom. Individualna procjena bolesnika nerijetko je pogrešna, pa su nužne redovne kontrole kod gastroenterologa ili

Tablica 3.
Preporučene doze vitamina topivih u mastima za bolesnike s CF u Velikoj Britaniji, Kanadi i SAD (13-15)

Table 3
Recommendations for fat-soluble vitamin supplementation in CF patients for the United Kingdom, Canada and USA (13-15)

Vitamin	Velika Britanija	Kanada i SAD
Vit. A	početno 2000 i.j., nakon 6. mj. života 8.000 i.j. dnevno, p.o.	5000-10000 i.j. dnevno, p.o.
Vit. D	početno 200 i.j. dnevno, nakon 6. mj. života 800 i.j. dnevno; p.o.	400-800 i.j. dnevno, p.o.
Vit. E	50 mg u 1. godini, 100 mg do 10. godine, kasnije 200 mg; p.o.	100-200 i.j. dnevno, p.o.
Vit. K	10 mg dnevno, neovisno o dobi; samo ako postoji jetrena bolest, p.o.	5 mg dnevno 2 × tjedno

dijetetičara, čak i za "uhodane", "stare" bolesnike. U bolesnika s razvijenom i dominantnom plućnom bolešću ponekad se zanemari uloga enzimske potpore. Kod onih bolesnika u kojih se pažljivom titracijom ne uspije kontrolirati malapsorpcija treba pomisliti na druge uzroke tegoba, te proširiti dijagnostički postupak (npr. u smjeru gastroezofagealnog refluksa ili Crohnove bolesti) (15).

O Fibrozirajuća kolonopatija smatra se prvenstveno rijetkom posljedicom pretjerane doze enzima (11,12). Većina se autora slaže da je doza od 10000 i.j. /kg /dan sigurna, ali je bolest opisana i u osoba koje su trošile između 6000 i 10000 i.j. lipaze (9,11,14). Osim same količine enzima, čini se daje važan i sastav zaštitnog omotača (tako se tumači različita incidencija kolonopatije vezana za različite pripreme iste jakosti). Zahvaćeni segmenti debelog crijeva postaju rigidni, uskog lumena i bez propulzivne peristaltike. Terapija je kirurška (16). Bolest se može spriječiti dobrim odabirom enzimske terapije.

TERAPIJA VITAMINIMA

Malapsorpcija vitamina topivih u mastima dobro korelira s malapsorpcijom masti. Kolestaza je odavno prepoznat rizični čimbenik, a ona je relativno česta u CF (17,18). Laboratorijski deficit vitamina dokazuje se relativno često, a u posljednje vrijeme sve se češće identificiraju subkliničke i kliničke manifestacije hipovitaminoza (19). U posljednje se vrijeme sve više prepoznaje važnost vitamina u koenzimskim metaboličkim

procesima i u antioksidativnim sustavima. U CF ne samo da se vitamini slabije apsorbiraju, nego se i pojačano troše za kontrolu oksidativnog stresa, upalnih zbivanja, pa tako na posredan način i plućne bolesti (18,20,21). Zato ih je važno redovno uzimati u obliku lijeka. Ne postoji čvrsti konsenzus o količini potrebnih enzima u raznim dobnim skupinama, a u Tablici 3. navedene su preporuke nekih poznatijih centara koji skrbe o bolesnicima s CF. U praksi je raspon preporuka vrlo velik, a realna vitaminska suplementacija još šarolikija (22). Unatoč redovnoj suplementaciji standardnim multivitaminским preparatima u nekih je bolesnika nedostatak enzima prilično "uporan". Stoga, slično ili možda čak više naglašeno nego za enzime, doze treba individualno titrirati, na temelju laboratorijskih provjera i istodobnog poznavanja unosa vitamina (prvenstveno lijekovima, ali i prehranom). Potrebe za vitaminima topivim u vodi također su veće nego u zdravih pojedinaca i savjetuje se dvostruka dnevno preporučena doza za dob (9,17).

Izbor vitaminskih pripravaka je u ljekarnama vrlo velik. Nema nijednog proizvoda multivitaminškog pripravka koji bi sadržavao razne enzime u dozama preporučenim za bolesnike s CF. Stoga je važno pažljivo proučiti deklaraciju svakog proizvoda, te odabrati koliko kojeg preparata ćemo propisati. Roditelji treba dodatno upozoriti da proizvodi koji se reklamiraju kao 100% vitaminska nadoknada za određenu životnu dob nisu dovoljni za dijete s CF.

PREHRAMBENA POTPORA

Normalno uhranjeni bolesnici

U pedijatrijskih je bolesnika pitanje uhranjenosti osobito osjetljivo, jer nije dovoljno spriječiti pothranjenost, nego je cilj osigurati rast i razvoj. Većina bolesnika u mirnoj fazi bolesti može bez posebnih prehrambenih intervencija namiriti svoje potrebe voljnim uzimanjem hrane. Zato im je, međutim, potreban veći kalorijski unos po jedinici mase nego zdravim vršnjacima, jer je cistična fibroza *per se* hipermetaboličko stanje. Uobičajene energetske potrebe u djece s CF su 120% ili više preporučenog enerzijskog unosa za dob i spol (7,23,24). Pravilna prehrana za bolesnika s CF uvelike se razlikuje od modernog obrasca "zdrave prehrane" koji podrazumijeva ograničen unos masnoća, soli i kalorija (šećera). Početni koncepti liječenja CF rukovodili su se spoznajom o promjenama na gušterači i o malapsorpciji masti, pa su propisivane dijetne s malim udjelom masti. Današnji je koncept upravo suprotan (7,24,25): potiče se prehrana bogata masnoćama i savjetuje se slijedeći omjer pojedinih sastojaka hrane u jelovniku:

$$\begin{aligned} \text{masti:bjelančevine:šećeri} \\ = \\ 35-45\% : 15\% : 45-50\% \end{aligned}$$

Jesti treba često, glavne obroke i međuobroke, a prednost se daje namirnicama i obrocima koji u malom volumenu (jedinici težine) imaju mnogo kalorija. Udio masti u prehrani mora biti velik, jer je njihova kalorijska vrijednost najveća (9 kcal /g masti, za razliku od 4 kcal/g bjelančevina i šećera). Uz svaki obrok treba uzeti enzime, rukovodeći se sadržajem masnoća za određivanje doze enzima. Ni bjelančevine se ne mogu optimalno iskoristiti bez enzima. Za dojenje je prehrana humanim mlijekom optimum. Ono sadrži majčinu lipazu i pomaže djetetovu insuficijentnu probavu. Omjer masnih kiselina je optimalan. Osim toga majčino je mlijeko bogato taurinom koji smanjuje kolestazu. Nažalost, ako dijete rano ima plućne komplikacije bolesti prehrana majčinim mlijekom se često prekida (26). Semi-elementarna hrana ili hidrolizirana dojenačka mlijeka nemaju prednost pred uobičajenim dojenačkim mlijekom u svakodnevnoj praksi (27).

U bolesnika s CF nerijetko postoji deficit *esencijalnih masnih kiselina*, čak kad je unos hranom primjeren i nadoknada enzima optimalna. Čini se da je i to jedna od posljedica mutacije $\Delta F508$ koja utječe na metabolizam masti. Velika koncentracija arahidonske kiseline nepovoljni je čimbenik, jer su neki njeni metaboliti snažan medijator upale. Nasuprot tomu, dokosaheksenoična kiselina i omega 3 masne kiseline (npr. iz ribljeg ulja) djeluju zaštitno i poboljšavaju status masnih kiselina u CF, pa ih je preporučljivo redovito koristiti u prehrani.

Šećeri su izvor energije. Prevelik udio šećera u jelovniku može negativno utjecati na plućni status. Naime, razgradnjom ugljikohidrata stvara se CO_2 koji može "povisiti cijenu disanja" (28).

Vlaknate tvari također treba uključiti u jelovnik. Nerijetko je briga o dostatnom kalorijskom unosu uzrokom redukcije balastnih tvari iz prehrane, pa uslijedi opstipacija. Dobro bi bilo pridržavati se preporuke iz SAD o unosu vlaknatih tvari po pravilu "dob + 5 g" vlaknatih tvari.

Minerali zaslužuju dodatnu pažnju u oboljelih od CF. Zbog pojačanog gubitka soli znojem, bolesnici su u rizičnim situacijama (velike vrućine, tjelesni napor) skloni hiponatremiji, koja se nerijetko klinički očituje anoreksijom i povraćanjem. Suplementacija je potreba prema slijedećoj shemi: za dojenčad 2-4 mmol Na/kg/dan u dojene djece; do 5. godine 10 mmol Na jednom dnevno, od 5. do 10. godine dvije 20 mmol Na dnevno, a u starijih osoba 30-40 mmol Na. Djeca s umjetnim dojenačkim mlijekom primaju 1,6-2,8 mmol Na/kg/dan, no ni to im vjerojatno nije dostatno, osobno tijekom vrućina (25). Unos Ca ne bi smio biti manji od 1200 mg, jer su bolesnici s CF skloniji osteoporozi od ostale populacije (29). Važan je i dostatni unos minerala u tragovima (Zn, Se, Cu) koji su dijelovi antioksidativnih lanaca i sudjeluju u mijeni tvari. U enzimskim preparatima postoji znatna količina selena (30).

Pothranjeni bolesnici

Statistički podaci iz registara bolesnika s CF pokazuju da je relativno velik postotak pothranjenih (31,32), a ni naši

bolesnici nisu izuzetak (33). Pothranjenost je negativno povezana s očekivanim trajanjem života bolesnika (34). U slučajevima negativne ravnoteže energije s prehranbenom potporom treba početi u ranom stadiju, kad je još moguće zauzaviti ili barem usporiti tjelesno propadanje (35). Stoga je važno prepoznati kritične razdoblja u životu bolesnika s CF u kojima oni teže održavaju pozitivnu ravnotežu energije i normalnu uhranjenost. To su (36):

- o dojenčad;
- o djeca u pubertetu;
- o djeca s pridruženom šećernom bolešću;
- o neadekvatna enzimaska nadoknada u djece s insuficijencijom gušterače;
- o prehrana s nedostanim unosom masnoća (<35-45% ukupnih kalorija);
- o djeca sa smanjenom plućnom funkcijom ($FEV_1 < 75\%$ prediktivne vrijednosti).

Pothranjenosti pridonosi mnogo činitelja, među kojima je kronična plućna bolest jedna od ključnih (7,24,36-38). U uznapredovaloj plućnoj bolesti raste "cijena disanja" (tj. metabolički napor povezan s disanjem), potaknuti su katabolički procesi, a istodobno je smanjen unos i iskoristivost hrane (28). Iz navedenog proizlazi minimum postupaka temeljem kojeg se odlučuje o prehranbenoj terapiji:

- o anamneza (dob, prehranbena anamneza, enzimaska terapija, izgled i broj stolica);
- o klinički pregled s antropometrijskim mjerenjima (barem visina i težina, uz izračun relativnih parametara, kao što su indeks tjelesne mase ili BMI prema engleskom body mass index i relativna težina);
- o procjena stupnja malapsorpcije (grubi pokazatelj: makroskopski pregled stolice, semikvantitativni pokazatelj: mikroskopski pregled stolice; kvantitativan pokazatelj: dnevno izlučivanje masti na temelju trodnevnog uzorka - optimalno uz određivanje koeficijenta apsorpcije masti ako je poznat dnevni unos, mjerenje aktivnosti kimptripsina u stolici);

o dodatni biokemijski pokazatelji - eventualno (albumin, protrombinsko vrijeme, vitaminski status, test opterećenja glukozom);

o stanje plućne funkcije (FEV_1).

Kad prepoznamo bolesnika s rizikom za pothranjenost, trebalo bi utvrditi njegove energetske potrebe na temelju procjene o potrošnji energije. Bazalne metaboličke potrebe uvećane za koeficijent tjelesne aktivnosti i koeficijent smanjene plućne funkcije odgovaraju dnevnim potrebama za energijom. One su još veće ukoliko steatoreja nije kontrolirana, kako je prikazano Slici 1. i Slici 2.

Bazalne metaboličke potrebe mogu se izmjeriti indirektnom kalorimetrijom, no to se (u nas) ne provodi u kliničkoj praksi. One se mogu i izračunati koristeći određene formule koje uzimaju u obzir dob, spol, težinu i visinu bolesnika, kao što je npr. Harris-Benedictova formula, ili služeći se tablicama, primjerice prema Ramseyu i suradnicima (Tablica 4.) (39). Na ovom mjestu valja istaći da su za mnoge bolesnike sa CF izračunate bazalne metaboličke potrebe manje od onih izmjerenih u kliničkom pokusu (23).

Metode prehranbene potpore

Kako osigurati dostatan unos kalorija? Tri su osnovna koraka, koji slijede jedan za drugim (24,25):

- o odabrati namirnice bogate energijom (mastima) u dijeti, te obogatiti redovne obroke visokokalorijskim dodacima
- o oralna prehranbena potpora posebnim visokokalorijskim pripravcima
- o prehranbena potpora putem nazogastrične sonde ili gastrostome

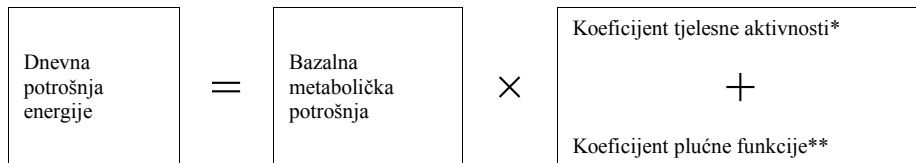
Odabir punovrijednih namirnica dio je rutinskog savjetovanja o prehrani bolesnika s CF, i normalno uhranjenih i pothranjenih. Potiče se pripravljanje kalorijski bogatih međuobroka, dodatak masnoća redovnim obrocima (primjerice vrhnja ili meda), priprema visokokalorijskih napitaka (frapea od vrhnja, voća, sladoleda, uz dodatak orašastog voća i čokolade) i slično. Napitke ne smijemo koristiti umjesto obroka, nego između ili nakon obroka.

Slika 1.

Određivanje dnevne potrošnje energije na osnovu bazalnog metabolizma, tjelesne aktivnosti i aktivnosti plućne bolesti (spirometrijske funkcije).

Figure 1

Equation for predicting daily energy expenditure taking into account basal metabolic rate, activity coefficients and disease coefficients (spirometry results)



*za ležanje: 1,3; za mirovanje 1,5; normalna aktivnost: 1,7

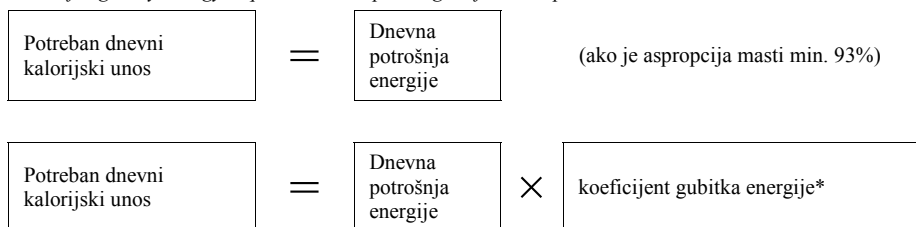
**FEV₁80% očekivanog: 0; FEV₁ 40-79% očekivanog: 0,2; FEV₁ <40% očekivanog: 0,3;

Slika 2.

Određivanje kalorijskih potreba ovisno o apsorpciji masti

Figure 2

Modifying daily energy requirements, depending on fat absorption



*0,93/0,85 ako je nepoznat postotak apsorpcije masti iz stolice;

inače je množitelj 0,93 podijeljen sa stvarnim koeficijentom apsorpcije masti

Visokoenergijski pripravci. Postoje dvije osnovne vrste visokoenergijskih pripravka. Jedni su predviđeni za miješanje s "običnom" hranom, a drugi se mogu uzimati samostalno, između obroka, ili se alternativno mogu umiješati u obrok. Vrlo praktičan oblik su visokokalorijski pripravci u prahu, koji se lagano miješaju sa svakom vrstom hrane, uključujući i dojenačka mlijeka. U svijetu a i kod nas dostupne su dvije vrste takvih dodataka hrani. Jedno su polimeri škroba (maltodextrin) koji ne mijenja okus ni gustoću hrane, te minimalno povećava osmotsku koncentraciju hrane, a 25 grama praha daje oko 100 kcal. Drugo je je prah sastavljen od ugljikohidrata i masti (Duocal). On je kaloričniji, no mijenja okus hrani i jače je osmotsko opterećenje. Dodaje se u raznim koncentracijama, ovisno o podnošljivosti (do 10%). Postoje i tekući visokoenergijski dodaci, to je mješavina masti (Liquigen; 15 mL = 68 kcal). Može se miješati sa svom vrstom hrane, uključujući i sokove, čaj i slično, a može se i kuhati ili koristiti za prženje. U novije vrijeme dostupan je i Calogen, pripravak LCT (dugolančane masne ki-

seline), koji je također viskokoncentrirani proizvod (1 mL = 4,5 kcal). Realan problem nabrojanih visokokalorijskih pripravaka (osim maltodextrina) je njihova skupoća.

Kod nas na tržištu postoji i "obično" MCT ulje (ulje od srednjelančanih masnih kiselina). MCT se resorbira neovisno o žuči i pankreasnim enzimima, ali je neukusno, a više dugoročnih studija nije potvrdilo pretpostavku o većoj učinkovitosti MCT ulja na rast u odnosu na druge energetske bogate dijete (7).

Pripravci koji se ne moraju miješati s drugom hranom također su u prahu (primjerice Scandishake) ili su gotovi pripravci (primjerice Ensure, Pediasure, Pulmocare, Fresubini i dr). Oni su većinom ukusni, dolaze u više primamljivih okusa (jagoda, čokolada, vanilija, banana...), no također su skupi. Važno je bolesnicima objasniti da su dodatak prehrani, a ne zamjena za obrok, mada su mnogi takvog sastava da mogu 100% zamijeniti običnu hranu. Bolesnike treba upozoriti da ne zaborave uzeti enzime uz visokokalorijske pripravke. Što se tiče doze, uobičajeno je do 2 g dodati 200 kcal/dnevno u ovom obliku, a unos raste prosječno do 800 kcal/dan za djecu stariju do 12 godina (24). Napominjemo da upotreba nabrojanih visokokalorijskih dodataka nije nužna ni obavezna za svakog bolesnika s CF (7,25). Po pravilu se oni češće koriste u razdobljima pojačanog rasta (dojenaštvo, pubertet), ili tijekom egzacerbacija plućne bolesti kad je kompromitiran redovni unos hrane i smanjen apetit, ili kad je riječ o teže pothranjenim bolesnicima. Cilj prehrane terapije je doseći zadovoljavajući nutritivni status koji se onda može održati "normalnom" hranom, eventualno uz ograničeni dodatak visokoenergijskog pripravka u ograničenoj dozi i odabranim slučajevima (24).

Enteralna prehrana je izlaz u nuždi i svakako je treba izbjegavati "na duge staze". Naime, prehranbena terapija/potpura je svakodnevica za dijete sa CF i cilj nam je da ona bude ugodna, a ne napor. Suradnja bolesnika mnogo je veća ako su ono mu nudimo u "terapiji" ukusni redovni obroci. Situacije u kojima se ipak odlučujemo na enteralnu prehranu su slijedeće (7,24,25):

Tablica 4.

Izračunavanje bazičnih metaboličkih potreba (u kilokalorijama)

Table 4

Equations for predicting basal metabolic rate (in calories)

Dob	Muški spol	Ženski spol
0-3 godine	60,9 × težina (kg) – 54	61,0 × težina (kg) – 51
3-10 godine	22,7 × težina (kg) + 495	22,5 × težina (kg) + 499
10-18 godine	17,5 × težina (kg) + 651	12,5 × težina (kg) + 746
18-30 godine	15,3 × težina (kg) + 679	14,7 × težina (kg) + 496
30-60 godine	11,6 × težina (kg) + 879	8,7 × težina (kg) + 829

(prema: Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. Am J Clin Nutr 1992)

o neuspješnost drugih metoda prehrambene potpore tijekom 3-6 mjeseci;

o akutna egzacerbacija plućne bolesti s nemogućnošću samostalnog uzimanja hrane, osobito u bolesnika sa već otprije reduciranim FEV1;

o prije planiranih operativnih zahvata (misli se prvenstveno na transplantaciju, što za naše bolesnike u ovom trenutku nije realnost);

o u razdobljima povećanih potreba (primjerice pubertet ili trudnoća).

Prehrana putem nazogastrične sonde savjetuje se u bolesnika u kojih ne očekujemo dugotrajne intervencije. Obično je prehrana putem sonde diskontinuirana, primjerice noću, te ne ometa redovni dnevni ritam djeteta. Od priprava se mogu koristiti ranije nabrojani viskokalorijski pripravci, ali i neki drugi, koji su posve neprihvatljivog okusa za oralnu primjenu (primjerice Osmolite, Esmogen, Entera...). Prilikom odabira pripravka treba imati na umu da je učinkovitost elementalnih, semielementalnih i "običnih" formula (koje nisu djelomično ili potpuno hidrolizirane) po pravilu jednaka u pogledu apsorpcije masti i prirasta na težini; dapače, apsorpcija bjelanjčevina i masnih kiselina dugih lanaca čini se da je bolja iz nehidroliziranih formula (uz uvjet da se primijenit enzimsku supstituciju kao i obično) (40). Istodobno cijena varira i do 400%.

Gastrostoma se postavlja u bolesnika kod kojih očekujemo dugotrajnu enteralnu prehranu (41). Takvi su bolesnici rijetki. Zahvat je znatno pojednostavljen primjenom endoskopske metode. Kontraindicirano je postaviti gastrostomu u bolesnika s gastroezofagusnim refluksom i s portalnom hipertenzijom (41). Općenito govoreći, ako na uhranjenost polažemo pažnju od rane životne dobi i na vrijeme započnemo potpurnu intervenciju (prije pogoršanja plućne funkcije i značajne pothranjenosti), u većine djece može se oralnim putem održati prihvatljiv nutricionalni status (33).

TERAPIJA POSEBNIH GASTROINTESTINALNIH SMETNJI

Mekonijski ileus

Mekonijski se ileus nalazi u 10-20% bolesnika, nerijetko kao prvi simptom

bolesti (42). Neka novorođenčad nema pravi ileus, ali postoji relativna opstrukcija mekonijskim čepovima, sa odloženim prvim pražnjenjem crijeva (>24 sata). U jednostavnim se slučajevima ileus može riješiti već tijekom dijagnostičke pretrage: irigografije izoosmolar-nim kontrastnim sredstvom, uz dijaskopsku kontrolu (43). Moguće komplikacije ovakvih klizmi su elektrolitski disbalansi (zato je preporučljivo izbjegavati ionska kontrastna sredstva), perforacija crijeva i enterokolitis. Klizme se mogu i ponavljati. Druga terapijska intervencija je kirurška, a opseg operacije ovisi o uznapredovalosti patološkog procesa. Može se raditi enterotomija uz ispiranje crijeva, no ponekad je nužno odstraniti dio crijeva s mekonijskim čepom. Odstrani li se terminalni ileum, nerijetko je potrebna supstitucija vitaminom B₁₂. Mekonijski peritonitis je po život opasna komplikacija koja može nastupiti i pre i postoperativno. Srećom, većina djece preživi prvu fazu bolesti, a poslije doječnog razdoblja se po stopi rasta i očekivanom životnom vijeku izjednačuju s drugim bolesnicima od CF (44).

Sindrom distalne intestinalne opstrukcije (tzv. DIOS)

Ova je gastroenterološka komplikacija po svojim karakteristikama (etiologiji i simptomatologiji) vrlo slična mekonijskom ileusu, pa se stoga i naziva ekvivalentom mekonijskog ileusa. Iako je mekonijski ileus relativno lako prepoznati, toliko su česte nejasnoće pri utvrđivanju dijagnoze distalne crijevne opstrukcije. Javlja se gotovo isključivo u bolesnika s insuficijencijom gušterače. Klinička slika nalikuje akutnom apendicitisu, te se nerijetko bolesnici i operiraju (43). Pseudoopstrukcija i cijela klinička slika posljedica su primarno odlaganja guste sluzi uz stijenku crijeva, pa se na to nastoji terapijski djelovati jednom od navedenih metoda:

o Acetilcistein (kod nas "Fluimukan", Lek) oralno (do 30 mL u 20% otopini svakih 4-8 sati) ili klizmom (do 50 mL 20% otopine u 50 mL vode). Opisana je hipomagnezija kao posljedica opetovane, dugotrajne terapije acetilcisteinom (43);

o Gastrografin; oralno (50 mL u 200 mL vode, za djecu stariju od 8 godina

doza je veća: 100 mL u 400 mL vode) ili klizmom (100 mL dva puta dnevno). Gastrografin je visokoosmolarna otopina, pa je uz terapiju nužan dostatan unos tekućine, na usta ili parteralno. Također djeluje i vrlo nadražujuće, pa se smije koristiti samo dva dana za redom, a prije slijedeće aplikacije treba proći isto toliko.

o Lavaža crijeva provodi se elektrolitnim otopinama koje nisu dostupne na našem tržištu. Treba popiti (ili dati putem sonde) velik volumen otopine najednom (1 litra na sat, ukupno 4-6 litara; za manje djeteta doza je 20-40 mL/kg/h, no ne više od 1 L/h).

Po pravilu je DIOS rekurentna pojava, pa je važna prevencija novih bolnih epizoda. U tom smislu savjetuje se povećati unos vlaknatih, blastnih tvari (no ne na račun kalorijskog unosa), provjeriti i modificirati dozu enzima (neki savjetuju dodatnu dozu enzima pankreasa prije spavanja s idejom da bi ti enzimi pospješili "probavu" guste sluzi koja se neprestano, pa i noću luči u crijevu) i dodatnu pozornost obratiti adekvatnom unosu tekućine. Ponekad je djelotvorna terapija prokinetikom cisapridom, a može se primijeniti i laktuloza, te stimulirajući laksativi (45).

Rektalni prolaps

Prolaps je prisutan u petine bolesnika s CF, a u gotovo polovici te djece on je dio inicijalne kliničke prezentacije. Najčešće se vidi u dojenčadi i u male djece, a obično nestaje do 5. godine života. Prolaps se izgubi u tri četvrtine bolesnika po uvođenju enzimske suplementacije. U oko 5% slučajeva potrebna je kirurška intervencija. Najjednostavniji, a učinkovit zahvat je injekcija sklerozirajućeg sredstva u podsluznicu rektuma (46,47).

Opstipacija

Simptomi su, pa i terapija praktički isti u bolesnika s CF kao i u ostaloj populaciji: modificiranje loših prehrambenih navika i laksativi po potrebi. Posebnosti u populaciji bolesnika s CF odnose se na razlikovanje opstipacije od DIOS-a i na razumijevanje razlike između normalne dinamike pražnjenja i prividno normalne dinamike defekacije

ali uz malapsorpciju masti. Diferencijalna dijagnoza prema DIOS-u temelji se na lokalizaciji patološkog supstrata: DIOS počinje u ileumu, te se ev. širi i na kolon. Međutim, obje bolesti nerijetko postoje istodobno, a prema nekim navodima isti bolesnici imaju povećanu predispoziciju za obje smetnje, u slučaju da im je usporen tranzit crijevnog sadržaja (48,49). Opstipacija ponekad postane očita tek kad se enzimima kontrolira malapsorpcija masti. Međutim, ponavljamo da enzimi sami po sebi nikad ne uzrokuju opstipaciju, i pogrešno je smanjivati dozu ne bi li se pospješilo pražnjenje crijeva.

Gastroezofagealni refluks

Refluksna je bolest češća u bolesnika s CF nego u ostaloj populaciji (50). Uzrok tome nije posve jasan, no vjerojatno je riječ o promijenjenoj peristaltici i prekomjernoj relaksaciji sfinktera (49). Osim u osoba s klasičnim simptomima, na nju treba posumnjati kad ne uspijevamo polučiti adekvatni uspjeh nutritivnom potporom, usprkos adekvatnoj enzimskoj i dijetetskoj intervenciji. Liječi se, kao i inače: uspravnim položajem nakon jela, prokineticima, modifikacijom ritma hranjenja i gustoće hrane. Inhibitori protonske pumpe korisni su ne samo kod ezofagitisa, nego i inače, čini se naime da utječu na pH u duodenumu i mogu pridonijeti boljoj učinkovitosti enzimske terapije (43).

Hepatobilijarni sustav

Produljenjem života oboljelih od CF za očekivati je sve više bolesnika s jetrenom komponentom bolesti kao ograničavajućim čimbenikom za kvalitetu i trajanje života. Prema vlastitom istraživanju, 25% naših bolesnika ima promjene žučnog sustava (mikrožučnjak, kolelitijaza) (51). Te su promjene često asimptomatske i same po sebi ne zahtijevaju terapiju. Kliničke tegobe ili komplikacije što iskusi oko 5% bolesnika (52). Liječenje je kao i za kolelitijazu druge etiologije.

Fokalna bilijarna ciroza karakteristična je jetrena bolest u sklopu CF. U mnogih bolesnika nema kliničke manifestacije, te se nađe tek kao obdukcijski

nalaz. Znaci teže jetrene bolesti prisutni su oko 5% bolesnika s CF, ali određeni pokazatelji zahvaćenosti jetre bolešću prisutni su u barem ¼ bolesnika (17, 52). Bolest je češće nakon 10 godine života. Podaci o našim bolesnicima su slični (53). Od nedavno se za terapiju jetrene bolesti predlaže ursodeoksikolna kiselina (UDCA), glavna žučna kiselina u medvjeda. UDCA u bolesnika s cističnom fibrozom može normalizirati jetrene biokemijske testove i učinkovita je u kolestatskim poremećajima, posebno u dojenčadi s kolestazom nakon mekonijskog ileusa i na parenteralnoj prehrani, ali je dvojbena njena efikasnost za histološke promjene u jetri (54). Nije učinkovita kao sredstvo za otapanje žučnih kamenaca u CF, mada je to inače jedna od indikacija za ovaj lijek (55).

Podaci o tome može li primjena UDCA doista zaustaviti progresiju jetrene bolesti nisu jednoznačni (54,56). UDCA se natječe s žučnim solima za resorpciju u ileumu, pa tako pospješuje njihovo izlučivanje crijevom. UDCA je manje hepatotoksična, sa mogućim citoprotektivnim učinkom na membrane žučnih kanalića. Preporučena doza UDCA za bolesnike s CF je 20 mg/kg/dan. Lijek je u Hrvatskoj trenutno registriran za primarnu bilijarnu cirozu i sklerozirajući kolangitis (Ursotalk kapsule od 250 mg). Terapija nema nuspojava, ali je relativno skupa (17). Kad nastupi jasna klinička slika ciroze sa komplikacijama poput portalne hipertenzije, splenomegalije, hipersplenizma, varikoziteta jednjaka i dr., treba ih liječiti kao i komplikacije u cirozi druge etiologije. Genska terapija jedna je od mogućih terapija budućnosti za CF općenito, pa i za jetrenu bolest. Zasad se provode eksperimenti na životinjskim modelima i in vitro (43,56).

Transplantacija jetre jedina je i najčešće uspješna terapija za hepatalnu insuficijenciju u CF. Dolazi u obzir za bolesnike s uznapredovalom jetrenom bolešću (cirozom), a umjerenom plućnom bolešću. Kontraindikacije su: FEV₁ <60 prediktivne vrijednosti, česte egzacerbacije plućne bolesti, kolonizacija sa multirezistentnim mikroorganizmima, opsežna fibroza pluća dokazana CT pretragom, hiperkapnija u mirovanju, plućna hipertenzija i popuštanje desnog srca (57). Smatra se da bi problemi vez-

ani za odbacivanje transplantata mogli biti manji pri kombiniranoj transplantaciji pluća, srca i jetre, no iskustva su skromna za donošenje zaključka (56).

Šećerna bolest

Prevalencija šećerne bolesti i patološkog testa opterećenja glukozom raste s dobi bolesnika od CF. Intolerancija glukoze nastaje postupno, pa je dijagnostički postupak potrebno aktivno usmjeriti prema tom poremećaju (58). Terapija ovisi o kombinaciji više čimbenika. Ako je riječ o intoleranciji glukoze, a ne potpuno razvijenom dijabetesu (GUK 7,8-11,1 mmol/L 2 sata nakon opterećenja), nema opće prihvaćenog stava. Neki savjetuju samo opservaciju i češće kontrole, drugi savjetuju da se počne s inzulinom u maloj dozi, do 0,1 i.j./kg/dan, posebno ako je bolesnik istodobno pothranjen. Ovaj pristup ponekad urodi znatnim poboljšanjem nutritivnog statusa. Kod bolesnika sa potpuno razvijenom šećernom bolesti može se pokušati sa peroralnom terapijom, a ako ona ne polučiti uspjeh prelazi se na inzulin. Dodatna pažnja poklanja se prehrani, jer je potrebno održati ili poboljšati nutritivni status i ona se razlikuje od preporuka za ostale oblike šećerne bolesti. Propisuje se dijeta bogata masnoćama (oko 40% kalorijskog unosa), savjetuje se redovno konzumiranje polimera glukoze, a visokokalorični međubroci temelje se na hrani bogatoj masnoćama i kombinaciji masnoća i ugljikohidrata, a izbjegavaju se rafinirani šećeri (primjerice musli s orasima i sl) (59). Treba izbjegavati gotove proizvode za dijabetičare, zbog sorbitola u njima i njegovog laksativnog učinka. Cilj terapije jest održati razinu GUK natašte između 4-7 mmol/L, a prije poćinka 7-10 mmol/L.

LITERATURA

1. Anderson DH. Cystic fibrosis of pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 1938; 56: 344-99.
2. Götz M. 100 years of pancreatic enzyme substitution. In: XIII International CF Congress Abstract book, Stockholm, 2000; 54.
3. Zergollern Lj, Stavljenić-Rukavina A, Barišić I, Sertić J. F508 deletion in Croatian cystic fibrosis patients. *Acta Med Croat*, 1992; 46: 181-4.

4. Richter D, Sertić J, Tješić-Drinković D, Kelečić J, Stavljenić-Rukavina A. Cystic fibrosis: relation between clinical phenotype and common severe CFTR mutations $\Delta F508$, G542X, G551D and 621+G→T. 9. Med Genetik, 1997; 9 (1): 114.
5. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. N Eng J Med, 1993; 329: 1308-13.
6. Couper R, Corey M, Durie Peet al. Longitudinal evaluation of serum trypsinogen measurement in pancreatic-insufficient and pancreatic sufficient patients with cystic fibrosis. J Pediatr, 1995; 127: 408-13.
7. Durie PR, Pencharz PB. Nutrition. Brit Med Bull, 1992; 48: 823-47.
8. Durie PR, Kalnins D, Ellis L. Uses and abuses of enzyme therapy in cystic fibrosis. J R Soc Med, 1998; 91 Suppl. 34: 2-13.
9. Littlewood JM, Wolfe SP. Control of malabsorption in cystic fibrosis. Pediatr Drugs, 2000; 2: 205-22.
10. Walters MP, Littlewood JM. Pancreatin preparations used in the treatment of cystic fibrosis: lipase content and in vitro release. Aliment Pharmacol Ther, 1996; 10: 433-40.
11. Smyth RL, Ashby D, O'Shea U et al. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case controlled study. Lancet 1995; 346: 1247-51.
12. Ramsden WH, Moya EF, Littlewood JM. Colonic wall thickness, pancreatic enzyme dose and type of preparation in cystic fibrosis. Arch Dis Child, 1988; 79: 339-43.
13. Committee on Safety of Medicines. Report of the Pancreatic Enzyme Working Party; London: Committee on Safety of Medicines, 1995.
14. Borowitz DS, Rand RJ, Durie PR. Fibrosing colonopathy in patients with cystic fibrosis. J Pediatr, 1995; 127: 681-4.
15. Leonard CH, Knox AJ. Pancreatic enzyme supplements and vitamins in cystic fibrosis. J Hum Nutr Dietet 1997; 10: 3-16.
16. CF Trust. Fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. Postgrad Med J, 1996; 72 (Suppl).
17. Sanchez I, Guiraldes E. Drug management of noninfective complications of cystic fibrosis. Drugs, 1995; 50: 626-35.
18. Sokol RJ. Fat soluble vitamins and their importance in patients with cholestatic liver disease. Gastroenterol Clin North Am, 1994; 673-705.
19. Feranchak AP, Sontag MK, Wagener JS, Hammond KB, Accurso FJ, Sokol RJ. Prospective, long-term study of fat soluble vitamin status in children with cystic fibrosis identified by newborn screen. J Pediatr, 1999; 135: 601-10.
20. Benabdeslam H, Abidi H, Garcia I, Bellon G, Gilly R, Revol A. Lipid peroxidation and antioxidant defenses in cystic fibrosis patients. Clin Chem Lab Med, 1999; 37: 511-6.
21. Winkhofer-Roob BM, Ellemunter H, Fruhwirth M, et al. Plasma vitamin C concentrations in patients with cystic fibrosis: evidence of associations with lung inflammation. Am J Clin Nutr, 1997; 65: 1858-66.
22. Bartlett F, McAllister L, Price JF. Vitamin supplementation in CF - current UK practice. International Cystic fibrosis nutrition group. SHS, Davos, 1997.
23. Steinkamp G, Ruhl IB, Muller MJ, Schmoll E, van der Hardt H. Increased resting energy expenditure in malnourished patients with cystic fibrosis. Acta Univ Carol Med Praha, 1990; 36: 177-9.
24. Pencharz PB, Durie PR. Nutritional management of cystic fibrosis. Annu Rev Nutri, 1993; 13: 111-36.
25. Ramsey BW, Farrell PM, Pencharz P & Consensus Committee. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. Am J Clin Nutr 1992; 55:108-116.
26. Simmonds EJ, Wall CR, Wolfe SP et al. A review of infant feeding practices at a regional cystic fibrosis unit. J Hum Nutr & Diet, 1994; 7: 31-8.
27. Ellis L, Kalnins D, Corey M et al. Do infants with cystic fibrosis need a protein hydrolysate formula? A prospective, randomized comparative study. J Pediatr, 1998; 132: 270-6.
28. Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković Do, Votava -Raić A. Utjecaj prehrane na tijek plućne bolesti. U: Votava A, Malčić I, ur. Pedijatrija danas 2000: Bolesti dišnog sustava u djece - odabrana poglavlja. 12. posljedipolomski tečaj obnove znanja. Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu i Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar, Zagreb, 2000; 68-73.
29. Ott SM, Aitken ML. Osteoporosis in patients with cystic fibrosis. Clin chest Med, 1998; 19: 555-67.
30. Winkhofer-Roob BM, Tiran B, Tuchschnid Pe et al. Effects of pancreatic enzyme preparations on erythrocyte glutathione peroxidase activities and plasma selenium concentrations in cystic fibrosis. Free Radic Biol Med, 1988; 15: 242-9.
31. FitzSimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. J Pediatr, 1993; 122: 1-9.
32. Lai HC, Corey M, Kosorok MR, Sondel SA, Chen S-T, FitzSimmons SC, Green CG, Shen G, Walker S, Farrell PM. Growth status in children with cystic fibrosis based on the National Cystic Fibrosis Patient Registry data: Evaluation of various criteria used to identify malnutrition. J Pediatr 1998; 132: 478-85.
33. Tješić-Drinković Du, T-Drinković D, Voskresensky T, Votava A, Richter D, Kelečić J, Puzevski D. Effect of oral nutrition supplements on growth of children with cystic fibrosis. Gut 2000; 47(Suppl III): A288.
34. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. J Clin Epidemiol, 1999; 41: 588-91.
35. Wouters EFM, Schols AMWJ. Nutritional support in chronic respiratory diseases. Eur Respir Mon, 2000; 13: 111-31.
36. Pencharz PB, Cirey M, Durie PR, Kalnis D, Stewart C, Tullis E, Wilson D. Critical stages in the nutritional development of patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonology, 1996; Suppl. 16: 207-8.
37. Danahoe M, Rodgers RM, Wilson DO, Penncock BE. Oxygen consumption of the respiratory muscles in normal and malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am rev Respir Dis, 1989; 94: 1260-63.
38. Fried MD, Durie PR, Tsui L-C, Corey M, Levison H, Pencharz PB. The cystic fibrosis gene and resting energy expenditure. J Pediatr, 1991; 119: 913-6.
39. Harris JA, Benedict FG. Biometric studies of basal metabolism in man. Washington DC, Carnegie Institute, 1919.
40. Eskine JM, Lingard CD, Sontag MK, Accurso FJ. Enteral nutrition for patients with cystic fibrosis: comparison of a semi-elemental and nonelemental formula. J Pediatr 1998; 132: 265-9.
41. Steinkamp G, von der Hardt H. Improvement of nutritional status and lung function after long term nocturnal gastrostomy feedings in cystic fibrosis. J Pediatr 1994; 124: 244-9.
42. Donnison AB, Shwachman H, Gross RE. A review of 164 children with meconium ileus seen at the Children's Hospital Medical Center, Boston. Pediatrics, 1966; 37: 833-50.
43. Shalon L, Adelson JW. Cystic fibrosis. Gastrointestinal complications and gene therapy. Pediatr Clin North Am, 1996; 157-96.
44. Del Pinn CA, Czyrko C, Ziegler MM et al. Management of survival of meconium ileus: a 30-year review. Ann Surg 1992; 215: 179-85.
45. Koletzko S, Corey M, Ellis L et al. Effects of cisapride in patients with cystic fibrosis and distal intestinal obstruction syndrome. J Pediatr, 1990; 117: 815-9.
46. Stern RC, Iznat RJ, Boat TF, Wood RE, Matthews LW, Doershuk CF. Treatment and prognosis of rectal prolapse in cystic fibrosis. Gastroenterology, 1982; 82: 707-10.
47. Saifakas C, Vottler TP, Andersen JM. Rectal prolapse in pediatrics. Clin Pediatr (Phila), 1999; 38: 63-72.
48. Rubinstein S, Moss R, Lewiston N. Constipation and meconium ileus equivalent in patients with cystic fibrosis. Pediatrics 1986; 78: 473-9.
49. Gregory PC. Gastrointestinal pH, motility/transit and permeability in cystic fibrosis. J Pediatr gastroenterol Nutr, 1996; 23: 513-23.
50. Scott RB, O'Laughlin EV, Gall DG. Gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1985; 106: 223-33.
51. Tješić-Drinković Du, Votava -Raić A, Goluža I, Tješić-Drinković Do, Richter D, Kerlečić J. Ultrazvučne promjene jetre i žučnih putova u

- djece s cističnom fibrozom. Pediatr Croat, 1998; 42 (suppl 2): 56.
52. Scot-Jupp R, Lama M, Tanner MS. Prevalence of liver disease in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1991; 66: 698-701.
 53. Tješić D, Drinković D, Votava A, Goluža I, Gardašanić Z, Kelečić J, Richter D, Voskresensky T. Ultrasound (US) detection and evaluation of liver disease in children with cystic fibrosis (CF). Gut, 1999; 45 (Suppl. V): A354.
 54. Tanner MS, Taylor CJ. Liver disease in cystic fibrosis. Arch Dis child, 1995; 72: 281-4.
 55. Colombo C, Bertolini E, Assaisso ML et al. Failure of ursodeoxycholic acid to dissolve radiolucent gallstones in patients with cystic fibrosis. Acta Pediatr, 1993; 82: 562-5.
 56. Colombo C, Battezzati PM. Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1996; 8: 748-54.
 57. Noble-Jamieson G, Barnes N, Jamieson N et al. Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis. J Roy Soc Med, 1996; 89: 31-7.
 58. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerrup J. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study BMJ, 1995; 311: 655-9.
 59. Dodge JA, Morrison G. Diabetes mellitus in cystic fibrosis; a review. J R Soc Med, 1992; 85 (suppl. 19): 25-58.

Summary

TREATMENT OF GASTROENTEROLOGICAL COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

Du. Tješić-Drinković, Do. Tješić-Drinković, A. Votava-Raić

Gastroenterologists and nutritionists are part of the cystic fibrosis managing team. Cystic fibrosis is a hyper metabolic state, especially during pulmonary exacerbations. Therefore special care must be taken of nutritional issues, both in regard to quantitative and qualitative diet composition. The majority of Croatian cystic fibrosis patients are pancreatic insufficient; therefore enzyme supplementation is necessary. As patients with cystic fibrosis live longer nowadays, more of them present with specific gastrointestinal complications, i.e. distal intestinal obstruction syndrome, gastroesophageal reflux, rectal prolapse, constipation and liver disease or diabetes mellitus. It is important to identify and treat these complications as early as possible. Sometimes their progression can be controlled. We summarize the information on basic therapeutic management for common digestive disturbances accompanying cystic fibrosis.

Key words: cystic fibrosis, gastrointestinal tract, complications, treatment