

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta
Katedra antropologie a genetiky člověka

Bakalářská práce

Stav výživy u českých pacientů s cystickou fibrózou

2006

Vypracovala: Lenka Livorová

Vedoucí práce: RNDr. Daniela Zemková, CSc.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem zadanou bakalářskou práci vypracovala samostatně s použitím citované literatury a pod vedením uvedené školitelky.

Datum: 20. 8. 2006

.....

Abstrakt

Cystická fibróza je nejrozšířenější autozomálně recesivní onemocnění u populací s evropskými předky. Mezi nejvýznamnější klinické projevy onemocnění patří postižení gastrointestinálního traktu. Stav výživy je důležitým faktorem pro přežívání a prognózu pacientů s cystickou fibrózou. Nejvhodnější metodou pro rutinní sledování stavu výživy pacientů je antropometrické vyšetření. Stav výživy českých pacientů se v průběhu minulých desetiletí významně zlepšoval. Významným mezníkem byl počátek 90. let, kdy došlo zlepšení léčebných možností pacientů, mezi něž patří také účinné substituční pankreatické enzymy a podpůrná nutriční léčba.

Obsah

1. Úvod	3
2. Historie a výskyt v ČR	4
3. Gen pro CF	5
3.1. Gen pro CF a jeho proteinový produkt.....	5
3.2. Mutace v genu CFTR u pacientů v ČR	5
3.3. Etiologie	5
4. Klinický obraz CF	7
4.1. Dýchací cesty.....	7
4.2. Potní žláza	7
4.3. Reprodukční trakt	7
4.4. Gastrointestinální trakt a exokrinní pankreas	8
4.4.1. Metabolické důsledky patologií gastrointestinálního traktu.....	11
4.5. Vztah mezi stavem výživy a funkcí plic.....	12
5. Řízení výživy pacientů s CF v ČR	13
5.1. Stanovení nutričních požadavků.....	13
5.2. Suplementace pankreatickými enzymy	13
5.3. Suplementace soli	14
5.4. Suplementace vitaminů.....	14
5.4.1. Vitamin A	14
5.4.2. Vitamin E.....	15
5.4.3. Vitamin D	15
5.4.4. Vitamin K	16
5.5. Minerály a stopové prvky	16
5.6. Nutriční podpora.....	16
6. Cystická fibróza v ČR před rokem 1989 a dnes	18
7. Způsoby hodnocení stavu výživy	20
8. Hodnocení stavu výživy u českých pacientů s CF	22
8.1. Průřezová studie z roku 1998	22
8.1.1. Vztah mezi stavem výživy a funkcí plic.....	23
8.2. Průřezová studie z roku 2006	24
8.3. Semilongitudinální studie z roku 2006.....	25
9. Závěr	27
Seznam zkratk	28
Seznam použité literatury	29

1. Úvod

Cystická fibróza (CF) je závažné chronické a progresivní genetické onemocnění. Je to nejrozšířenější autozomálně recesivní onemocnění u populací s evropskými předky. Podle dat shromážděných organizací The Cystic Fibrosis Foundation je postiženo cystickou fibrózou asi 30 000 Američanů, 3 000 Kanadčanů a 20 000 Evropanů. Onemocnění se vyskytuje nejčastěji u osob s předky pocházejícími ze severní Evropy, ačkoli postihuje všechny etnické skupiny. Je tedy méně rozšířené například u asijské a afro-americké populace a původních obyvatel Ameriky (www.ornl.gov/sci/techresources/human_genome/posters/chromosome/cf.shtml).

Tato práce je rozdělena do devíti kapitol. Po této úvodní kapitole následuje kapitola shrnující historii nemoci a její současný výskyt v ČR. Třetí kapitola nastiňuje genetickou podstatu onemocnění. Další kapitola poukazuje na závažnost poruch gastrointestinálního traktu v klinickém obrazu onemocnění. Dále upozorňuje na vztah mezi stavem výživy a funkcí plic, jež jsou pro přežití pacienta limitující. Pátá kapitola popisuje výživový management pacientů v ČR. Následuje kapitola porovnávací terapeutické možnosti před a po roce 1989 v ČR. Sedmá kapitola zdůrazňuje důležitost antropometrie mezi způsoby hodnocení stavu výživy. Osmá kapitola se zabývá stavem výživy českých pacientů a jeho změnami s vývojem nových léčebných postupů. Z aktuálních antropometrických dat pacientů s CF v Praze - Motole jsem mohla zhodnotit jejich současný stav výživy.

2. Historie a výskyt v ČR

V ČR byly provedeny epidemiologické studie naší populace. Pomocí molekulárně genetických metod vyšetření byla stanovena incidence 1:2736 novorozenců. Každý 26. jedinec je tedy zdravým nosičem tohoto závažného onemocnění a každé 676. manželství může být partnerstvím dvou nosičů mutace v jedné alele (Macek, Vávrová 2002). Ti mají 25 % riziko, že budou mít nemocné dítě a 50 procent jejich dětí mohou být zdravými nosiči mutace v jedné alele (Vávrová et al. 1999). Každý rok se u nás teoreticky narodí asi 33 dětí s CF. V současné době je přibližně 600 diagnostikovaných nemocných s CF v ČR (Zemková 2006, ústní sdělení). Rozvoj studia cystické fibrózy nastal od 30. let. V roce 1936 švýcarský pediatr prof. Fanconi rozpoznal u svých pacientů nemoc, kterou nazval cystická fibróza s bronchiektázií. První komplexní popis nemoci ale podala až v roce 1938 americká lékařka Dorothy H. Anderson (Quinton 1999). V české literatuře se objevily první kazuistiky cystické fibrózy záhy po 2. světové válce. První nemocný s cystickou fibrózou byl diagnostikován na II. dětské klinice v Praze v květnu 1946. Do roku 1960 zde bylo hospitalizováno 30 dětí s CF. Všechny děti však záhy umíraly. V roce 1960 bylo započato vyšetřování chloridů v potu pilokarpinovou iontoforézou. Byly zaváděny nové léčebné metody a prognóza nemocných se významně zlepšovala. Dle současného trendu bude střední věk dožití dnes narozených dětí okolo 40 – 50 let (Vávrová et al. 2006).

3. Gen pro CF

3.1. Gen pro CF a jeho proteinový produkt

Gen pro cystickou fibrózu se nachází v oblasti q31.2 na dlouhém raménku 7. chromozomu. Byl lokalizován pozičním klonováním a popsán v roce 1989. Normální alelické varianty genu obsahují 250 000 bp a 27 exonů. Produktem tohoto genu je CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) protein (www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/posters/chromosome/cftr.shtml), který patří do rodiny ABC (ATP-binding cassette) transportních proteinů. Tato skupina katalyzuje ATP dependentním způsobem membránový transport rozličných molekul od malých anorganických iontů a metabolitů po velká hydrofobní léčiva a polypeptidy (Gadsby et al. 2006). Celková struktura CFTR kanálu obsahuje pět funkčních domén: dvě hydrofobní membránové domény (MSD1, MSD2) obsahující šest transmembránových helixů, dále dvě hydrofilní domény asociované s membránou (NBD1, NBD2) a regulační doménu. CFTR protein funguje jako chloridový kanál aktivovaný cAMP (cyklickým adenosin monofosfátem) prostřednictvím fosforylace regulační domény proteinkinázou a následnou hydrolýzou ATP na povrchu NBD1 a NBD2. CFTR se nachází epiteliálních buňkách. Transportuje chloridové ionty přes membrány buněk plic, trávicího traktu, pankreatu, jater, reprodukčního ústrojí a kůže (McCarty 2000).

3.2. Mutace v genu CFTR u pacientů v ČR

V současné době bylo nalezeno více než 1 300 mutací genu CFTR v různých světových populacích. V letech 2000 – 2004 byl studován reprezentativní soubor 270 českých rodin s CF. Nejčastější mutací je delece kodonu pro fenylalanin na 508. místě molekuly – F508del. Vyskytuje se u nás v 70,7 %, což potvrzuje severojižní gradient výskytu této mutace v Evropě. V roce 1998 došlo k objevu „slovanské“ mutace CFTRdele2,3 (21kb), která se vyskytuje v naší populaci ve 4,6 % a je tedy druhou nejčastější mutací. Dále se u nás v rozmezí od 2 do 4 % vyskytují mutace G542X, G551D, N1303K a 1898+1 G A (Vávrová et al. 2006).

3.3. Etiologie

U pacientů s CF je generalizovaně defektní epiteliální transport chloridových iontů, který je daný poruchou funkce proteinu CFTR. Protein CFTR se nachází v epiteliálních

buňkách odpovědných za patogenezi CF, tj. v submukózních žlázkách bronchiolů, v malých vývodech pankreatu, ve vývodech potní žlázy a v malých biliárních vývodech. V dýchacích cestách se nachází na apikální membráně buněk submukózních žlázek dýchacích cest, zatímco v potní žláze je jak v apikální, tak i v bazální části sekretorických buněk. Byl také nalezen v submukózních žlázkách jejunioileu, Brunnerových žlázkách duodena, kolon a v testes. Exprimuje se i v průběhu ontogeneze, především mužského reprodukčního traktu v rámci embryonálních struktur mesonephros, tzv. Wolfových embryonálních vývodů. Dosud není zcela jasná podstata iontového defektu u CF. V současné době se odborné názory ustálily na tom, že v důsledku narušení proteinu CFTR (chloridového kanálu), dochází k abnormálnímu transportu chloridových a sodíkových iontů přes epiteliální membrány (Vávrová et al. 2006).

4. Klinický obraz CF

CF je závažné multisystémové onemocnění. Můžeme jej označit jako chorobu exokrinních orgánů. Vezmeme-li v úvahu dýchací, trávicí a reprodukční trakt, u všech je významná exokrinní sekrece (Wine 2003).

4.1. Dýchací cesty

Mezi nejzávažnější projevy choroby patří onemocnění dýchacích cest. Respirační onemocnění je charakterizované chronickou obstrukcí dýchacích cest. Je způsobena akumulací hustého, hnisavého sekretu, opakovaným zhoršením respiračních symptomů a progresivním zhoršováním plicních funkcí (Fuchs et al. 1994). Projevuje se trvalým nebo často se opakujícím kašlem. Ten může být suchý, dráždivý nebo naopak vlhký s produkcí značného množství sputa. Obstrukce dýchacích cest se může klinicky projevovat pískáním, případně vznikem soudkovitého hrudníku. Objektivně se prokazuje při vyšetření funkce plic. Nejčastěji hodnoceným parametrem je FEV1 (forced expiratory volume in one second). Objevuje se chronický zánět vedlejších dutin nosních. Typická je chronická kolonizace nebo infekce *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Burkholderia cepacia* (Vávrová et al. 1999).

4.2. Potní žláza

Primární sekrece potní žlázy využívá dvou paralelních mechanismů. Hlavní sekretorická dráha nezávisí na CFTR, a tak u mnoha pacientů tvorba primárního potu probíhá normálním způsobem. Nicméně u pacientů s CF je výrazně abnormální reabsorpce solí z potu. V potních vývodech je narušena vodivost chloridových iontů, protože CFTR je pouze na apikální straně pro chloridové ionty. Spolu s chloridovými ionty je též snížena reabsorpce sodných iontů, které se váží k přebytku iontů chloridových (Wine 2003). U pacientů s klasickou formou onemocnění se udávají koncentrace chloridů v potu vyšší než 60 mmol/l. U tzv. mírných mutací CFTR genu se udávají hraniční hodnoty nad 40 mmol/l (Desmarquest 2000).

4.3. Reprodukční trakt

Většina dospělých mužů s CF (99 %) je postižena kongenitální bilaterální absencí vas deferens (CBAVD). Instruktivní azoospermie vzniká již za fetálního života obstrukcí a

následnou resorpcí vas deferens. Ženy s CF mají nižší fertilitu než zdravé ženy, jejich relativní podváža vede k opoždění puberty a amenoroe (Jarzabek et al. 2004).

4.4. Gastrointestinální trakt a exokrinní pankreas

Gastrointestinální symptomatologie CF pacientů může být vyjádřena značně variabilně. Závisí především na exokrinní funkci pankreatu, která je důležitá pro klinické projevy maldigesce. U atypických forem se však může projevovat pouze izolovaným postižením jednoho orgánu gastrointestinálního traktu (Zielenski 2000).

U většiny pacientů s CF je pankreas patologicky změněný. U těžce postižených pacientů se v pankreatu nacházejí charakteristické postmortální znaky zahrnující obrovskou ztrátu acinárních buněk. Destruované oblasti tkáně pankreatu jsou nahrazeny fibrózní a tukovou tkání. Změny na pankreatu mají chronický charakter, těžké morfologické změny se vyvíjejí relativně dlouho během onemocnění. Objem vývodů exokrinního pankreatu pacientů s CF je významně větší než 4 % celkového objemu pankreatu. U více než 80 % pacientů s CF je objem vývodů větší ve srovnání s kontrolami. V pankreatických vývodech dochází k hromadění sekrečních produktů. Tento obstrukční proces ve vývodech se zdá být příčinou dilatace vývodů a acinárního lumina společně s degradací a atrofií acinů (Vávrová et al. 2006).

Asi 90 % pacientů s CF je postiženo pankreatickou insuficiencí (PI). U některých dětí, které jsou po narození pankreaticky suficientní (PS) dojde k rozvoji PI až během prvních pěti let života. U ostatních pacientů je přítomen různý stupeň pankreatické dysfunkce, jejíž příznaky se nemusí projevit klinicky (Mascarenhas 2003). Exokrinní pankreas má totiž obrovskou funkční kapacitu. Aby se projevil klinické známky maldigesce, musí být vyřazeno 98 % acinární pankreatické rezervy. PI pacienti mají významně sekundárně sníženou acinární funkci pankreatu, zatímco PS pacienti produkují enzymy v širokém rozmezí od minimální produkce k hodnotám zdravých kontrol (Vávrová et al. 2006). U pankreaticky suficientních pacientů je obvykle mírnější průběh respiračních obtíží a CF je u nich většinou diagnostikována až v pozdějším věku. Tito pacienti mají nižší průměrné koncentrace chloridů v potu a delší věk přežívání (Tailor, Aswani 2002).

Klinické projevy insuficience exokrinního pankreatu jsou důsledkem nízké produkce pankreatických enzymů, především pankreatické lipázy. U většiny nemocných CF se již od raného kojeneckého věku projevuje zevní insuficience pankreatu neprospíváním a projevy maldigesce při dobré chuti k jídlu. Typické jsou průjmové,

objemné, páchnoucí a mastné stolice – steatorea. U malých dětí mohou být respirační symptomy onemocnění jen velmi mírné nebo mohou zcela chybět. Pankreaticky insuficientní pacienti jsou tedy častěji diagnostikováni v kojeneckém věku. Více jak 60 % pacientů je diagnostikováno do jednoho roku věku a více než 80 % do pěti let (Vávrová et al. 2006).

Při progresi fibrózních změn pankreatu dochází i k postižení endokrinní funkce. Incidence diabetes mellitus se u pacientů s CF se uvádí 1 – 2 % v dětství a až 14 % v dospělosti. Porucha glukózové tolerance dle různých studií byla zjištěna u 17 – 63 % pacientů (Kozáková, Kubátová 2003).

U tzv. monosymptomatických forem CF, kde není typický průběh onemocnění, může být jediným příznakem chronická pankreatitida. Objevuje se u pacientů pankreaticky suficientních v incidenci více než 10 % a mnohé studie prokázaly její výskyt ve významné korelaci s genotypem (Cohn et al. 1998, Witt 2003).

Asi u 10 % novorozenců s CF se objevuje mekoniový ileus. Jde o náhlou příhodu břišní, kdy dojde k ucpaní dolní části tenkého střeva mekoniem. Stav je doprovázen distenzí břicha, zvracením a může vést až k perforaci střeva (Vávrová et al. 1999). Mekoniový ileus je nejčasnějším klinickým projevem cystické fibrózy. Studie sledující vztah mezi výskytem mekoniového ileu u CF pacientů a jejich prognózou neprokázaly, že mekoniový ileus je signifikantním prognostickým faktorem pro přežívání pacientů s CF. Nicméně pacienti s mekoniovým ileem mají nižší věk přežívání. Horší prognóza pro pacienty s mekoniovým ileem je spojována s jejich špatným stavem výživy (Oliveira et al. 2002).

Jelikož pacienti s cystickou fibrózou dnes žijí déle, objevuje se zvyšující se incidence jistých komplikací u dospělých pacientů. Patří mezi ně fibrotizující kolonopatie, distální intestinální obstrukční syndrom, Crohnova choroba a kolonální karcinom. Jednou z možných komplikací onemocnění gastrointestinálního traktu je fibrotizující kolonopatie. I když se více vyskytuje u dětí, nacházíme ji i u dospělých. Byla poprvé popsána v roce 1993 ve Velké Británii a v roce 1994 v USA. V roce 1992 byly vyvinuty přípravky s vysokými dávkami pankreatických enzymů. Možnost užití vysokých dávek těchto enzymů je dáváno do souvislosti s fibrotizující kolonopatií (Mascarenhas 2003). V patogenezi se ale uplatňuje více vlivů. Další možnou příčinou může být toxicita esterů kyseliny polymetakrylové a polyakrylové, které jsou obsaženy v obalu některých preparátů (Vávrová et al. 2006). Fibrotizující kolonopatie postihuje oblast vzestupného tračníku. Je

charakterizována submukózní fibrózou, zúžením muscularis propria a chronickým zánětem mukózy u všech pacientů (Pawel et al. 1997).

Další možnou komplikací, převážně u dospělých pacientů, je distální intestinální obstrukční syndrom (DIOS). Opakované intestinální obstrukce se vyskytují u 3,5 % pacientů s CF (Yankaskas et al. 2004). DIOS je nejčastější nalézanou komplikací (20 %) u pacientů po transplantaci plic. Je patrně způsoben hromaděním vazkého hleny a fekálního obsahu v distálním ileu a téměř výhradně postihuje pankreaticky insuficientní pacienty. Jiné možné predispoziční faktory jsou dehydratace a nepříznivý vliv léků (Gilljam et al. 2003).

Prolaps rekta se častěji vyskytuje u dosud neléčených dětí s CF nebo u dětí s nedostatečnou substitucí pankreatických enzymů. Rozumí se jím vyhřezávání buď pouze střevní sliznice, nebo všech vrstev anorekta. Nejčastěji se vyskytuje ve věku 1 – 2 let, při úporném kašli i u starších dětí. Udávaná prevalence výskytu kolem 18 % se v důsledku zkvalitňování enzymatické léčby snižuje (Vávrová et al. 2006).

U pacientů s CF se udává zvýšená incidence gastroezofageálního refluxu (GER). Je uváděna v rozmezí 20 – 55 %, což je výrazně vyšší procento než v běžné dětské populaci. Na vzniku GER se podílí především transienční relaxace dolního svěrače jícnu (Vávrová et al. 2006). Zvracení doprovázející GER snižuje množství živin dostupných pro absorpci. Dysfagie spojená s GER může dále snižovat příjem potravy. V důsledku opakovaných mikroaspirací potravy při GER dochází ke zhoršení plicního onemocnění (Kozáková, Kubátová 2003). GER má vysokou prevalenci u pacientů v pokročilých stádiích plicního onemocnění, jež jsou kandidáty na transplantaci plic. Jeho typické symptomy byly zjištěny asi u 60 % těchto pacientů (D'Ovidio et al. 2005). V několika studiích byl též zjištěn vyšší výskyt GER u pacientů po transplantaci plic. Jeho fyziologické příčiny však nebyly ještě zcela objasněny (Young et al. 2003).

Játra jsou postižena steatózou u 30 % pacientů s CF, fokální biliární cirhózou a portální hypertenzí u 2 – 5 % pacientů. Jaterní postižení vzniká v důsledku obstrukce intra i extrahepatálních drobných žlučových cest viskózním hlenem a sekundárním biliárním postižením jaterního parenchymu (Kozáková, Kubátová 2003). Pacienti s onemocněním jater jsou často pacienty s pozdní diagnózou CF (Corbett et al. 2004). Pacienti s klinickými projevy jaterního postižení mají obecně vážnější nutriční problémy a kladení důrazu na udržování dobrého stavu výživy je u nich ještě důležitější než u ostatních pacientů. Více trpí nedostatkem vitaminů rozpustných v tucích a nedostatkem koagulačních faktorů (Sokol, Durie 1999). Tito pacienti mají též zvýšené střevní ztráty

žlučových solí. Nedostatek žlučových solí omezuje štěpení tuků a snižuje jejich absorpci až o 50 % (Vávrová et al. 2006).

4.4.1. Metabolické důsledky patologií gastrointestinálního traktu

V důsledku uvedených patologií prakticky na všech úrovních zažívacího traktu dochází k porušenému vstřebávání všech živin – cukrů, tuků i bílkovin. Zároveň mívají pacienti poruchu absorpce vitaminů rozpustných v tucích a deficit stopových prvků. Vzhledem k zevně sekretorické pankreatické insuficienci dochází k postižení vstřebávání a trávení proteinů a bílkoviny se ve zvýšené míře ztrácejí stolicí. Nejvíce postižené je trávení tuků, protože lipolýza triglyceridů vyžaduje pankreatickou lipázu, žlučové kyseliny a relativně alkalické pH (vyšší než 6). Všechny tyto složky jsou deficitní u 80-90 % pacientů s CF. U všech pacientů bez pankreatické substituce je více než 80 % přijatých tuků vyloučeno stolicí. Kvantitativně je průměrná ztráta tuků stolicí u pacientů s CF 40 %, na rozdíl od zdravé populace, kdy tyto ztráty tvoří průměrně 5 %. Pankreatická amyláza je většinou také deficitní, ale trávení sacharidů je minimálně postiženo, pravděpodobně vzhledem ke zvýšení slinné amylázy a částečné hydrolýzy sacharidů v žaludku (Kozáková, Kubátová 2003).

U pacientů s CF byla též nalezena deficiencie esenciálních mastných kyselin (EFAD). V plazmě nacházíme abnormality jako je snížená hladina kyseliny linolenové, kyseliny arachidonové a dokosahexanové (DHA). Abnormální stav esenciálních mastných kyselin (EFA) není nalézán pouze u pacientů jako následek malabsorpce, ale snížené hodnoty EFA jsou též nalézány u dětí v prvních týdnech života. Byl tedy zvažován možný vrozený defekt v metabolismu mastných kyselin (Peretti et al. 2005). Dle některých studií je též přítomen u pacientů s dobrým stavem výživy. Je možné, že tento deficit může být i sekundární při subklinickém deficitu např. selenu a tokoferolu, který zvyšuje peroxidaci mastných kyselin (Roulet et al. 1997). Nízké hladiny kyseliny linolenové vedou k odchylné syntéze metabolitů kyseliny arachidonové (např. prostacyklinů) a jsou spojovány se zhoršením plicních funkcí. Kyselina linolenová má také protizánětlivé účinky, mezi něž patří např. inhibice a adherence neutrofilů a monocytů na endoteliální buňky. U pacientů s CF v důsledku chronické respirační infekce dochází ke zvýšené syntéze mediátorů zánětu, což může vést ke zvýšené spotřebě esenciálních mastných kyselin (Kozáková, Kubátová 2003).

4.5. Vztah mezi stavem výživy a funkcí plic

Malnutrice též úzce souvisí s chronickou plicní infekcí, zvláště způsobenou *Pseudomonas aeruginosa*. Chronická plicní infekce vede na jedné straně k anorexii, přitom ale zvyšuje metabolicko-energetické nároky během zvýšené práce dýchacích svalů při nedostatečné průchodnosti dýchacích cest. Při hypoxii se zvyšuje permeabilita střeva, čímž dochází k dalším ztrátám. Navíc se energie ztrácí s bílkovinami v hnisu, vznikajícím v dýchacích cestách (Skalická 2003). Vztah mezi stavem výživy a plicním postižením byl opakovaně prokázán v bezpočtu zahraničních i našich studií. Je pro klinický stav a prognózu pacienta velmi důležitý, neboť právě chronické zánětlivé změny s poškozením dýchacích cest vyúsťují v respirační insuficienci a ta je u 95 % nemocných (Vávrová et al. 2006) příčinou smrti. Z výzkumů i klinické zkušenosti je známé, že stav výživy rychle reaguje na zhoršení stavu plic, například i na akutní zhoršení plicní infekce. Naopak vliv dobrého stavu výživy nebo jeho zlepšení má na respirační onemocnění spíše preventivní charakter. Udržení dobrého stavu výživy, samozřejmě při souběžné léčbě respiračního onemocnění, může oddálit vznik časné obstrukce periferních dýchacích cest. Špatný stav výživy naopak představuje rizikový faktor pro chronickou infekci. V pokročilejším stádiu onemocnění a v dospělosti hraje dominantní roli stav respiračního onemocnění. Udržet přijatelný stav výživy v tomto období je velice náročné. Zlepšení stavu výživy těchto nemocných již nemůže zvrátit ireverzibilní změny plic, nicméně může zpomalit jejich další progresi a dát nemocným naději, že budou schopni podstoupit transplantaci plic (Skalická 2003).

5. Řízení výživy pacientů s CF v ČR

5.1. Stanovení nutričních požadavků

Při stanovení nutričních požadavků pacienta je třeba vycházet z jeho energetické potřeby a zhodnocení stupně jeho malabsorbce, především pankreatické insuficience se zaměřením na její včasný záchyt a vhodné dávkování pankreatické substituce. To je důležité především při zjištění onemocnění, ale i během jeho vývoje při postupném zhoršování funkce pankreatu, zejména u dětí, které měly zpočátku jen mírné známky pankreatické insuficience. Při podvaze či malnutrici při zjištění onemocnění a zhoršení stavu výživy v průběhu sledování je třeba stanovit nutriční požadavky pacienta a porovnat je s jeho energetickým příjmem. K posouzení je třeba propočítat kalorický příjem, příjem bílkovin, sacharidů, tuků a minerálů z pacientova jídelníčku sledovaného v průběhu tří dnů (Skalická 2003). Zlepšení nutričního stavu pacientů s CF je spojeno se zlepšením kvality života a jeho prodloužením. Optimální energetický příjem je důležitou součástí nutriční péče u pacientů s CF, zvláště při přítomnosti pankreatické insuficience (Borowitz et al. 2002). Pro rutinní stanovení kalorické potřeby u nutričně stabilizovaného pacienta se lze řídit obecnými pravidly, která doporučují energetický příjem v rozmezí 130 – 150 %, v některých případech až 200 % doporučených denních dávek pro zdravé jedince (RDA). To znamená u kojenců 150 – 200 kcal/kg/den, u dětí od jednoho roku do devíti let 130 – 180 kcal/kg/den, u chlapců 11 – 19 let 100 – 130 kcal/kg/den a dívek 11 – 18 let 80 – 110 kcal/kg/den. Zvýšený přísun energie je nutný při infekci, zvýšené dechové námaze nebo u dětí se stomií po operaci mekoniového ileu. Příjem bílkovin by měl být obecně v rozmezí 120 – 150 % RDA. Ke ztrátám bílkovin dochází sputem a při malabsorpci nezanedbatelnou měrou též stolicí. Doporučená denní dávka bílkovin je u kojenců 4 g bílkoviny/kg/den, u dětí od jednoho roku do devíti let 3 g bílkoviny/kg/den a u dětí 11 – 18 let 2,5 – 3 g bílkoviny/kg/den. V minulosti se u pacientů s CF doporučovala dieta s omezením tuků. Dnes toto ustanovení již dávno neplatí a naopak se doporučuje, aby celkový přívod tuků byl 40 – 45 % celkové kalorické dodávky, maximálně 8 g/kg váhy pacienta/den (Skalická 2003).

5.2. Suplementace pankreatickými enzymy

Pankreatickou insuficienci nacházíme přibližně u 85 % pacientů. Suplementace preparáty obsahujícími pankreatické enzymy částečně koreluje tento deficit, snižuje

steatorheu, počet a objem stolic, bolesti břicha. Při užití dostatečných dávek preparátu by mělo být dosaženo nejméně 90 % resorpce tuků (Kozáková, Kubátová 2003, II.). Nejdůležitější složkou pankreatických enzymů je lipáza. Dávkování je individuální, podle stupně malabsorpce, maximální dávka by neměla přesáhnout 10 000 jednotek lipázy na kg váhy pacienta a den. Doporučené maximální dávky enzymů by neměly být překračovány. Po vysokodávkové substituci některými preparáty se popisují případy fibrotizující kolonopatie (Skalická 2003). V současné době se pacientům v ČR podává Kreon 10 000 a Kreon 25 000. Po podávání těchto preparátů nebyla popsána fibrotizující kolonopatie. Pro dospělé lze používat Panzyrat 25 000. Pankreatickou substituci je třeba brát před každým jídlem s výjimkou čistého ovoce (Vávrová et al. 2000).

5.3. Suplementace soli

Zvýšené hodnoty natria a chloridů v potu často vedou k signifikantnímu snížení těchto elektrolytů, zejména při zvýšení těchto ztrát v průběhu horkého počasí, při výrazné fyzické aktivitě, horečnatém onemocnění a při gastroenteritidě provázené dehydratací. Pacient by měl být instruován o nutnosti přisolování 0,5 – 1 čajové lžičky do každého jídla (Kozáková, Kubátová 2003 II.). Doporučené denní dávky suplementace NaCl jsou u dětí do šesti měsíců 2 – 4 mmol/kg/den, u dětí od 7 do 12 měsíců 1 mmol/den, u dětí 1 – 5 let 10 mmol/den, u dětí 6 – 10 let 20 mmol/den a nad 11 let 30 – 40 mmol/den (Vávrová et al. 2006). V průběhu horkého počasí nebo fyzické aktivitě je doporučována suplementace NaCl ve formě tablet (Kozáková, Kubátová 2003).

5.4. Suplementace vitaminů

Malabsorpce tuků může být doprovázena ztrátou vitaminů rozpustných v tucích. Pro absorpci tuků a vitaminů rozpustných v tucích jsou též nezbytné žlučové kyseliny. Pacienti s CF mají malabsorpci žlučových kyselin stejně tak jako pankreatickou dysfunkci. Pacienti s onemocněním jater či porušením oběhu enteropatických žlučových kyselin mají tedy ještě mnohem větší pravděpodobnost malabsorpce vitaminů (Borowitz et al. 2002).

5.4.1. Vitamin A

Deficit vitaminu A je u pacientů s CF poměrně častý. Vitamin A je důležitý pro zrak, epiteliální buněčnou integritu, epiteliální proliferaci a imunitu. Pankreatická lipáza je nutná pro trávení retinyl esterů před absorpcí (Borowitz et al.). Doporučené

dávkování je do šesti týdnů 1 000 IU/den, od šesti týdnů do dvou let 2 000 – 4 000 IU/den, nad dva roky 5 000 IU/den, u dospělých kolem 10 000 IU/den (Vávrová et al. 2006). Hypovitaminóza se projevuje šeroslepostí, konjunktivní a korneální xerosis, suchou kůží a abnormalitami v bronchiální epitelizaci (Kozáková, Kubátová 2003). Beta-karoten jako prekursor vitamínu A je důležitým antioxidantem. Není zcela potvrzené, zda u pacientů s CF prokazatelně existuje deficeience beta-karotenu. Avšak řada studií dokazuje nízkou hladinu beta-karotenu v séru u pacientů s CF (Lepage et al. 1996).

5.4.2. Vitamin E

Vitamin E (alfa-tokoferol) zamezuje oxidaci membrán, udržuje nervové struktury a jejich funkce. Je pravděpodobné, že se uplatňuje v kognitivních funkcích (Huang 2006). Pro jeho významný antioxidantní účinek se doporučuje rutinní podávání všem pacientům s CF (Skalická 2003). Jako antioxidant je významný také v ochraně plicní tkáně před oxidačním stresem. Deficit vitamínu E se může projevit rozvojem hemolytické anémie, jelikož dochází ke snížení osmotické rezistence erytrocytů (Kozáková, Kubátová 2003). Dle některých studií při suplementaci vitamínu E (např. při suplementaci 224 mg/den v tabletách a průměrně 6 mg ve stravě u dětí 7 – 10 let) mají pacienti s CF výrazněji vyšší hodnoty vitamínu E než v referenční zdravé populaci. Avšak rizika nadměrného příjmu nejsou příliš zdůrazňována. Patří k nim koagulopatie, pozorovaná u dospělých pacientů, která je částečně spojena s deficitem vitamínu A (Huang 2006). U nás je doporučená dávka vitamínu E do šesti měsíců věku 25 mg/den, do jednoho roku 50 mg/den, od jednoho do čtyř let 100 mg/den, od čtyř do deseti let 100 – 200 mg/den a nad deset let 200 – 400 mg/den (Vávrová et al. 2006).

5.4.3. Vitamin D

Příznaky deficeience vitamínu D ve formě křivice jsou vzácné, ale se známkami osteoporózy se u pacientů s CF setkáváme poměrně často (Skalická 2003). Spoluúčastní se zde i malabsorpce kalcia a fosforu a snížená expozice slunečnímu záření (Vávrová et al. 2006). U dospělých pacientů s CF je popisována snížená kostní denzita a osteomalacie (Kozáková, Kubátová 2003). Doporučená dávka je do šesti týdnů 200-400 IU/den, od šesti týdnů do jednoho roku 500 – 1 000 IU/den, od jednoho roku 400 – 800 IU/den (Vávrová et al. 2006).

5.4.4. Vitamin K

Suplementace vitamínu K nebyla dříve tak běžná jako suplementace ostatních vitamínů rozpustných v tucích. Postupně byla ustavena například v USA dávka 2,5 mg/týden pro děti, poté byla zvýšena na 5 mg/týden. Ale i tato dávka se ukázala být nedostatečnou a dle současných doporučení v Evropě, USA a Velké Británii je doporučena dávka mezi 1 mg/den a 10 mg/týden nebo 10 mg/den u pacientů se zjištěnou deficiencí (Conway 2005). Deficit vitamínu K se objevuje zvláště u pacientů s výraznou malabsorpcí a u pacientů léčených perorálními antibiotiky. Tyto narušují střevní flóru, která se normálně uplatňuje při jeho produkci. Deficit vitamínu K je častý je u pacientů s postižením jater (Vávrová et al. 2006).

5.5. Minerály a stopové prvky

Minerály a stopové prvky se nepodávají rutinně. Ve zvýšené míře je třeba je podávat pacientům s cholestatickým ikterem a dále u pacientů, u kterých lze předpokládat jejich deficit. Vzhledem k častému výskytu osteoporózy u pacientů s CF bývá častá potřeba suplementace kalcia. Hlavní příčinou jeho snížené resorpce je malabsorpce tuků společně s nedostatkem vitamínu D. Pankreatická insuficience je též příčinou snížené absorpce magnesia spjaté se vstřebáváním kalcia a fosforu. Hořčík se ve zvýšeném množství při opakované léčbě aminoglykosidovými antibiotiky vylučuje močí. Jeho deficit se může projevit tetanií. Deficience železa je taktéž u pacientů s CF častá. Příčinami jsou nedostatečný obsah železa ve stravě, malabsorpce, chronická infekce a krevní ztráty při hemoptýze. Při nedostatku železa se rozvíjí hypochromní anémie. Železo by se nemělo podávat současně se substitučními pankreatickými enzymy, jelikož mají zřejmě vliv na jeho nedokonalé vstřebávání. Suplementace selenu a zinku je doporučována při výživě pacientů parenterální výživou (Skalická 2003).

5.6. Nutriční podpora

Pokud se nedaří zlepšit stav pacientů běžnou nutriční intervencí, přichází na řadu nutriční obohacení léky podpůrné výživy. Jedná se o kalorické přídatky ve formě popíjení „sipping“ preparátů tekuté výživy. V poměrně malém objemu obsahují tyto přípravky mnoho energie. Na našem trhu je dostupný např. Fresubin, Survimed, Progestimil a Nutridrink. Poslední jmenovaný má výhodu v tom, že obsahuje v 1 ml 1,5 kal, což je

o 50 % více než většina ostatních přípravků. Pro nemocné s globální respirační nedostatečností je vhodný přípravek Pulmocare nebo Emsogen (Vávrová et al. 2000).

Pokud se ani touto cestou stav výživy nezlepší, je druhým krokem v nutriční podpoře výživa nasogastrickou sondou či perkutánní endoskopickou gastrostomií. Nasogastrickou sondu si nemocné dítě večer zavede nosem do žaludku. Touto sondou mu pak v průběhu noci po dobu dvanácti hodin kape do žaludku výživný roztok (Vávrová et al. 2000). V průběhu dne má pacient běžný výživový režim pro pacienty s CF. Nasogastrické sondování je vyhrazeno pro krátkodobé užití při selhání perorálních metod nutriční intervence, při akutním zhoršení plicního onemocnění, při snížení chuti k jídlu a neschopnosti příjmu vysokokalorické diety a u dětí a adolescentů při poklesu váhového a výživového přírůstku. Důležitým faktorem je individuální tolerance sondy, která bývá velmi nízká. Pro dlouhodobé podávání enterální výživy je výhodnější zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie, která pro pacienta představuje jen malou zátěž a bývá velmi dobře tolerována (Vávrová et al. 2006). Je to sonda, která se jednoduchou operací zavede břišní stěnou přímo do žaludku, přichytí se ke kůži a uzavře patentním uzávěrem. Během dne zůstává uzavřena a v noci se k ní napojí hadička pro příjem výživného roztoku (Vávrová et al. 2000). Noční infuze výživy by měla pacientovi dodat 1/3 až 1/4 dosavadního perorálního příjmu. Noční kontinuální přívod sondou je výhodný také proto, že neomezuje pacienta v jeho denních aktivitách. Doporučení pro dodávku enzymů při kontinuálním přívodu nejsou přesně stanovena. Polovinu dávky enzymů si bere pacient před zahájením přívodu a polovinu předtím, než jde spát (Vávrová et al. 2006).

Třetím krokem je parenterální výživa cestou centrálního žilního katetru (Skalická 2003). Je indikována pouze pro krátkodobou podporu pacientů s CF se specifickými problémy, jimiž jsou syndrom krátkého střeva, pankreatitida a stav pacientů po operaci střeva či podobných zákrocích. Dlouhodobá parenterální nutriční podpora může být vyžadována pouze u pacientů se syndromem krátkého střeva. Existují i další specifické situace, které vyžadují parenterální výživu. Je to například indikace u pacientů, kteří se připravují na zákrok transplantace plic (Ramsey et al. 1992).

6. Cystická fibróza v ČR před rokem 1989 a dnes

Zpráva o prvním souboru šesti nemocných s CF byla publikována prof. Švejcarem, prof. Benešovou a prof. Houšťkem v roce 1948. Pracoviště 2. lékařské fakulty a Fakultní nemocnice v Motole se zabývá problematikou CF intenzivně od roku 1960. V roce 1960 byl na II. dětské klinice v Praze zaveden sběr potu pilokarpinovou iontoforézou a začal se soustavně provádět potní test. Současně se CF stala předmětem výzkumu. Též bylo započato pravidelné antropometrické sledování pacientů Dr. M. Novákovou ve spolupráci s doc. V. Vávrovou (Zemková 2000). Byly zaváděny nové léčebné metody, prodlužoval se život nemocných a do určité míry se zlepšovala i jeho kvalita. Do 80. let byla podávána perorální a intramuskulární antibiotika, od roku 1978 i intravenózní. Jejich pravidelné preventivní podávání bylo u nás zavedeno od roku 1985. Jako inhalační prostředky se do 80. let používaly N-acetylcystein a Vincentka. Inhalační antibiotika se začala podávat až po roce 1990. V 70. a 80. letech byla doporučována dieta s restrikcí tuků. Nízká tělesná výška byla považována za důsledek základního onemocnění a ne jako důsledek malnutrice (Kozáková, Kubátová 2003 II.). Ještě koncem 80. let byla u nás téměř polovina dětí podvyživených. Nejhorší stav pacientů nastával v době, kdy u zdravých dětí začíná puberta. Děti s CF se opožďovaly v růstu a začaly výrazně hubnout. Puberta nastupovala později a někteří nemocní ještě ve dvaceti letech vypadali jako dvanáctileté děti. V Praze se v roce 1989 konal mezinárodní kongres cystické fibrózy a byla možnost porovnat dosavadní výsledky s výsledky v západních zemích (Zemková 2003). Srovnání stavu výživy a funkce plic našich nemocných se stavem nemocných ve vyspělých zemích bylo ještě na počátku 90. let pro Československo velmi nepříznivé (Vávrová et al. 2006).

Zásadním přelomem ve výzkumu a léčbě CF byl však nejen u nás rok 1989. Důvody byly dva. V prvé řadě to byl objev genu a s ním spojené nové impulsy k výzkumu. V rámci prenatalní diagnostiky byl u nás molekulárně genetický výzkum CF prováděn již od druhé poloviny 80. let. S novými objevy molekulární genetiky prudce stoupla i hodnota antropometrických dat dlouhodobě sledovaného souboru, která umožňují exaktní hodnocení vztahu genotypu a fenotypu. Z hlediska antropologie přinesl molekulárně genetický výzkum CF zajímavé poznatky vztahující se k etnickému původu evropských populací (Zemková 2000).

Neméně důležité však bylo, že se v důsledku společenských změn po roce 1989 výrazně zlepšily léčebné možnosti (Zemková 2000). Zlepšila se dostupnost léků, především účinné pankreatické substituce, přípravků podpůrné enterální výživy, nových

účinných antibiotik a od roku 1995 i rekombinantní lidské DNázy – inhalační přípravek Pulmozym (Vávrová et al. 2006). Byla podporována vysokokalorická dieta s vysokým obsahem tuků. Na podkladě zkušeností a doporučení předních pracovišť v Evropě i zámoří byly na 2. lékařské fakultě a ve Fakultní nemocnici v Motole zavedeny standardizované diagnostické a léčebné postupy, které byly po ověření převzaty řadou pracovišť v Československu. Vytvořil se multidisciplinární tým zahrnující odborníky od genetiky přes pneumologii, gastroenterologii, antropologii, endokrinologii, kardiologii a imunologii po fyzioterapii a psychologii. Tím byl vytvořen předpoklad pro založení Centra pro cystickou fibrózu v Motole (Zemková 2000). V prosinci 1997 začal tým prof. Pafka s transplantacemi plic nemocných pacientů s CF (Vávrová et al. 1999).

7. Způsoby hodnocení stavu výživy

Jednou z metod analýzy tělesného složení je bioelektrická impedance. Jedná se o měření odporu těla vůči průtoku střídavého elektrického proudu (Pencharz, Ascue 1996). Tato metoda dává poměrně spolehlivé výsledky u probandů se stabilní hmotností. Zatím se ale hodnocení tělesného složení touto metodou u pacientů s CF příliš neosvědčilo (Zemková 2000). Další možností hodnocení stavu výživy je měření celkového tělesného draslíku (total body kalium, TBK). Měří se obsah radioaktivního izotopu draslíku ^{40}K . Z něho se počítá celkový obsah draslíku v organismu v gramech. Pomocí tohoto obsahu se počítá hmotnost bez tukové hmoty (body cell mass, BCM) upravená pro pohlaví a věk, jelikož BCM obsahuje většinu (98 – 99 %) celkového tělesného draslíku (Murphy et al. 2006). Další metodou je dual-energy x-ray absorptimetry (DXA) umožňující přímé měření tří hlavních komponent tělesného složení: komponenta vypovídající převážně o svalstvu (lean body mass, LBM), množství tělesného tuku (fat body mass, FBM) a komponenta skeletu (bone mineral body mass, BBM) (Slosman et al. 1992). Tato velmi přesná metoda je vhodná pro speciální studie, nikoliv pro každodenní praxi. Uvedené metody shodně ukazují, že nemocní s CF mají nižší LBM, což je dáno především zvýšenými proteokatabolickými pochody. Mají též nižší tukovou komponentu i BBM, na což se upozorňuje zvláště v souvislosti s rizikem osteoporózy (Zemková 2000).

Antropometrie pro svou rychlost, neinvazivnost a ekonomickou nenáročnost představuje nejvhodnější metodu pro rutinní sledování stavu výživy nemocných s CF. K hodnocení stavu výživy se v ČR využívají parametry doporučené mezinárodním konsorciem pro CF. Antropometrické vyšetření zahrnuje též měření tělesné výšky a měření tělesné hmotnosti. Samotný stav výživy je zpravidla hodnocen pomocí hmotnosti vztažené k tělesné výšce. Nejvhodnější jsou percentilové grafy hmotnosti k výšce. Užívá se též index tělesné hmotnosti (body mass index, BMI). Dále se při antropometrickém vyšetření zjišťuje obvod paže (MAC), obvod hlavy, hrudníku a břicha. Též se měří transverzální a sagitální průměr hrudníku. Poměr sagitálního a transverzálního průměru násobený stem se nazývá thorakální index. Vyšší thorakální index svědčí o konformaci hrudníku v souvislosti s obstrukcí plic. Kaliperem se měří tloušťka kožních řas na čtyřech místech: nad tricepsem, pod lopatkou, nad spina iliaca ant. sup. a nad bicipsem. Zjišťují se též paličkovité prsty a sexuální maturace. Naměřené hodnoty i BMI jsou vyjadřovány v percentilech nebo SDskore (SDS) referenčního souboru české populace. Stav výživy nemocných s CF je hodnocen jako špatný, je-li některý z parametrů stavu výživy pod 3.

percentilem (hmotnost, obvod paže, tloušťka kožních řas). Jako dobrý je hodnocen stav výživy, pokud jsou základní parametry nad 10. percentilem. Stav mezi 3. a 10. percentilem jako hraniční (Zemková 2000).

Tělesná výška koreluje s klinickým stavem nejméně ze všech hodnocených parametrů. K zástavě růstu dochází jen u nejtěžších pacientů s těžkým postižením plic a malnutricí. Tělesná výška nemocných s CF je ovšem v průměru nižší než u zdravých jedinců, a to i po srovnání s výškou rodičů. Jelikož rozdíl od normy v porodní délce je nevýznamný. Deficit se vytváří v převážné většině v průběhu prvního roku života. Malnutrice v prvním roce života v důsledku pankreatické insuficience je zde rozhodujícím faktorem (Zemková 2000). U pacientů zachycených novorozeneckým screeningem nebyla růstová retardace významná (Marcus et al. 1991).

Tělesná hmotnost je jedním z nejcitlivějších ukazatelů klinického stavu. Vyjadřuje jak celkový růst organismu, tak stav výživy. Tělesná hmotnost významně koreluje se všemi sledovanými funkčními parametry u pacientů s CF během celého života. Ve vyšším věku je pak tato korelace těsnější. V prepubertálním období představuje i významný prognostický faktor pro další vývoj onemocnění (Zemková 2000). Někdy se k posuzování stavu výživy používají i procenta ideální tělesné hmotnosti (IBW). Vypočítávají se jako aktuální váha v kilogramech dělená ideální tělesnou hmotností a to celé vynásobené stem. Ideální tělesná hmotnost se zjišťuje z percentilových grafů a je tedy citlivou metodou vzhledem k pohlaví, věku a výšce (Borowitz et al. 2002).

Dle některých studií je BMI při hodnocení stavu výživy u dospělých pacientů s CF srovnatelnou metodou např. s měřením bioimpedance měřící procento tělesného tuku (Hollander et al. 2005). Hodnocení stavu výživy pomocí poměru hmotnosti k výšce v percentilových grafech nebo pomocí BMI má u pacientů s CF omezené využití. U nemocných se postupně vyvíjí charakteristický disproporciální habitus: nízká tělesná hmotnost, relativně velký hrudník a břicho, kachektické paže. Proto bylo doporučeno konsorciem pro CF měření obvodu paže. Obvod paže je nejcitlivějším ukazatelem stavu výživy a zároveň výrazně koreluje s celkovým klinickým stavem (Zemková 2000).

Tloušťka kožních řas je u nemocných s CF významně snížena oproti normě. Má vyšší variabilitu než u zdravé populace. Nejnížší naměřené hodnoty jsou hluboko pod 1. percentilem, zatímco nejvyšší hodnoty, zvláště u dívek v nižším věku, překračují horní hranici normy zdravé populace (Zemková 2000).

8. Hodnocení stavu výživy u českých pacientů s CF

V roce 1998 byla v CF centru v Praze - Motole provedena studie pacientů s CF, jejímž cílem bylo zhodnocení současného stavu českých pacientů. Podkladem studie byl soubor 349 pacientů s CF (168 chlapců a 181 dívek), od nichž jsou k dispozici komplexní klinická data v CF centru v Praze - Motole. Jedná se o nemocné sledované od roku 1985 do roku 1998. Diagnóza byla stanovena v letech 1960 – 1998, systematické dlouhodobé sledování započalo v roce 1968 (Zemková 2000).

8.1. Průřezová studie z roku 1998

Stav pacientů je objektivně charakterizován základními parametry: úmrtností, stavem výživy a růstu (antropometrické vyšetření), funkcí plic (výsledky spirometrického vyšetření) a výskytem komplikací. Těmito parametry se zabývala průřezová studie z roku 1998.

Pro hodnocení stavu výživy u pacientů byly zpracovány údaje z antropometrických měření databáze pacientů. Byla zjišťována tělesná výška, hmotnost, obvod paže, obvod hlavy, tloušťka kožních řas a thorakální index. Naměřené hodnoty jsou vyjadřovány v percentilech nebo v SDskore referenčního souboru české populace. U základních parametrů bylo užito výsledků celostátního výzkumu z roku 1990 doc. Bláhy a jeho spolupracovníků (1993) (Zemková 2000).

Tabulka 1: Klinická charakteristika souboru – Žijící pacienti

parametr	n	průměr	SD	min	max
Věk (r.)	254	14	8,4	0,5	66,8
Věk dg. (r.)	254	2,29	2,3	0,01	62,3
Chloridy v potu	252	91,2	15,8	36,4	176
Těl. výška (SDS)	234	-0,83	0,99	-3,8	1,9
Těl. hmotnost (SDS)	234	-1	0,83	-3,4	1,8
Obvod paže (SDS)	222	-1	0,97	-4,6	2,1
Hmotnost / výška (perc.)	234	29,6	23,5	0,5	95
FEV1 (% n.h.)	181	70,8	25,2	14	123

U antropometr. a funkčních parametrů jsou uvedeny výsledky posledního měření z let 96 – 98

Tabulka 2: Klinická charakteristika souboru – Pacienti, kteří zemřeli

parametr	n	průměr	SD	min	max
Věk úmrtí (r.)	95	15,3	8,4	0,08	37,5
Věk dg. (r.)	94	2,9	5,8	0,01	36,5
Chloridy v potu	90	94,6	16,5	33,3	134
Těl. výška (SDS)	68	-1,66	1,38	-4,8	1,9
Těl. hmotnost (SDS)	68	-2,25	0,87	-4,1	-0,3
Hmotnost / výška (perc.)	68	7,7	10,7	0,4	50
FEV1 (% n.h.)	41	30,2	15,4	13	82

U antropometr. a funkčních parametrů jsou uvedena data zjištěná nanejvýš rok před exitem

Přes 60 % nemocných (tab. 1, 2) je diagnostikováno před ukončením 1. roku života, 22 pacientů bylo diagnostikováno v 10 letech a později. Jednalo se zpravidla o nositele tzv. lehčích mutací nebo dosud neznámých mutací. Ve 4 případech se jednalo o F508del homozygotní pacienty, většinou pankreaticky suficientní nebo s pozdním nástupem pankreatické insuficience. Tělesná výška je jak v souboru žijících, tak i zemřelých pacientů významně snížena oproti normě. Významně snížená tělesná výška pod -2 SD byla naměřena u 33 z 247 dokumentovaných pacientů (13,3 %) (14 dívek, 19 chlapců), z toho 4 zemřeli. Tělesná hmotnost a další parametry stavu výživy jsou významně sníženy proti českým standardům. Hmotnost k výšce je pod 3. percentilem u 41 z 234, tj. 17,5 % žijících pacientů. Obvod paže je významně snížen u 85 z 222, tj. 38,3 % žijících pacientů. S přihlédnutím k dalším parametrům, zejména k tloušťce kožních řas a růstové retardaci, je klasifikováno ve špatném stavu výživy 69 z 234 pacientů, tj. 29,5 % nemocných. Normální funkci plic má pouze 14 % hodnocených nemocných, FEV1 nad 85 % náležitých hodnot 30,4 % nemocných.

Srovnání žijících a zemřelých pacientů: Tyto dvě skupiny se významně neliší v koncentraci chloridů v potu ani v době stanovení diagnózy. Ostatní parametry charakterizující objektivně klinický stav (tělesná výška, hmotnost, hmotnost k výšce) se významně liší (Zemková 2000).

8.1.1. Vztah mezi stavem výživy a funkcí plic

Mezi spirometrickými parametry a tělesnou výškou (v SDskore) nebyla zjištěna významná korelace. Všechny parametry funkce plic však korelují s tělesnou hmotností a ještě těsnější korelaci nacházíme s obvodem paže. Pacienti v dobrém stavu výživy mají

častěji normální funkci plic nebo jen obstrukci periferních dýchacích cest, naopak u nemocných ve špatném stavu výživy se častěji setkáváme s těžkou obstrukcí (tab. 3) (Zemková 2000).

Tabulka 3: Srovnání stavu výživy a funkce plic

funkce plic	dobrý stav výživy (n=66)	hraniční stav výživy (n=52)	špatný stav výživy (n=52)
normální (n=30)	17	7	6
periferní obstrukce (n=46)	19	18	9
mírná obstrukce hlavních bronchů (n=22)	12	6	4
střední obstrukce hlavních bronchů (n=41)	11	16	14
těžká obstrukce (n=31)	7	5	19

8.2. Průřezová studie z roku 2006

Obdobná studie byla provedena v roce 2003 a 2006. V poslední studii byly vyhodnoceny záznamy z nejnovějších antropometrických měření souboru 265 pacientů (139 dívek a 126 chlapců). Pro vyhodnocení byly vybrány parametry s největší výpovědní hodnotou: výška, hmotnost a obvod paže (Zemková 2006, nepublikováno). Naměřená data pocházejí z let 2003 – 2006, z toho 63 % dat je z roku 2006.

Tabulka 4: Klinická charakteristika souboru

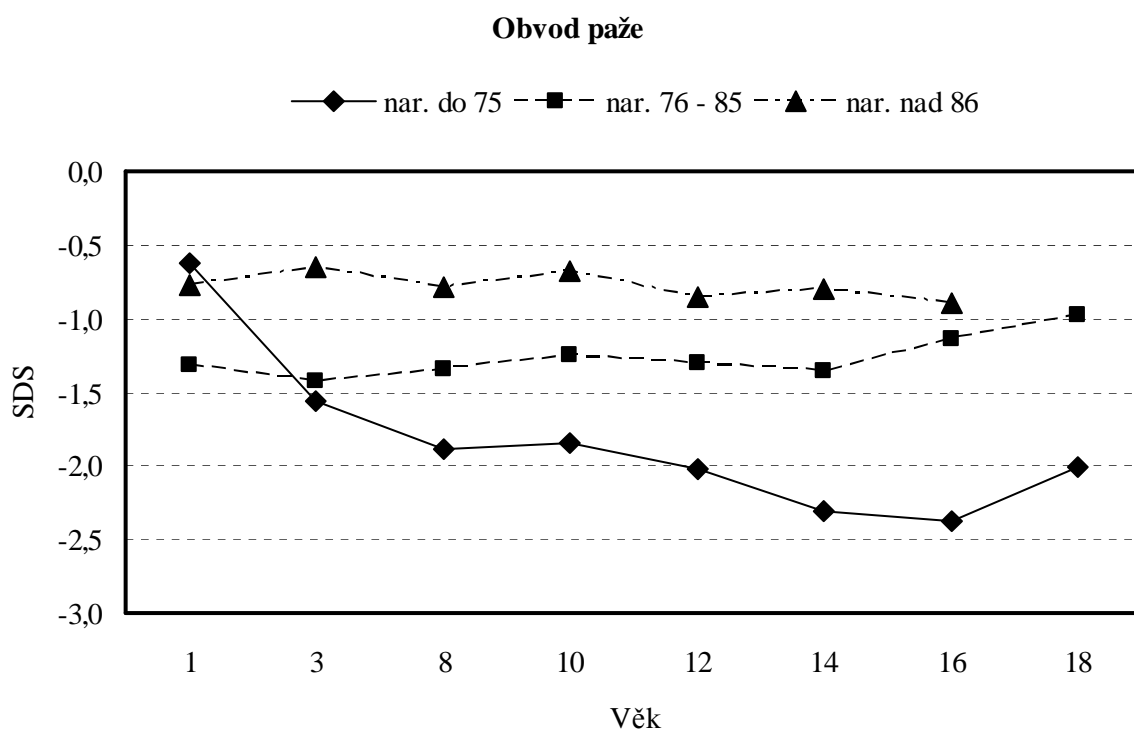
parametr	n	průměr	SD	min	max
Věk (r.)	265	14,11	8,19	0	47,82
Těl. výška (SDS)	265	-0,58	0,94	-3	2,4
Těl. hmotnost (SDS)	265	-0,62	0,94	-3	2,9
Obvod paže (SDS)	229	-0,51	1,05	-3,4	3,9
Hmotnost/výška (perc.)	265	37,88	26,69	0,5	99

T-test prokázal ve všech uvedených parametrech významné zlepšení od roku 1998. Například hmotnost k výšce byla v roce 1998 pod 3. percentilem u 17,5 % pacientů, v roce 2006 pouze u 4,9 % pacientů. Obvod paže byl ve studii z roku 1998 výrazně snížen (pod -2 SD) u 38,3 % pacientů, v roce 2006 jen u 8,7 % pacientů.

8.3. Semilongitudinální studie z roku 2006

Semilongitudinální studie se zabývá průběhem onemocnění u pacientů s CF. Základní metodou studie je využití všech dostupných retrospektivních dat z jednotlivých věkových kategorií. Sledovanými antropometrickými parametry byla výška, hmotnost, obvod paže a obvod hlavy. Pro zhodnocení vlivu terapie na průběh onemocnění byly porovnávány tři věkové skupiny pacientů s CF. První skupinou jsou pacienti narození do roku 1976 s nedostatečnou léčbou, druhou skupinou pacienti narození v letech 1976 – 1985 s moderní léčbou od období puberty a pacienti narození po roce 1986 s moderní léčbou od dětství (Graf č. 1) (Zemková 2006, nepublikováno).

Graf č. 1: Obvod paže (SDS) u českých nemocných s CF



Ve skupině pacientů nar. do r. 1976 pozorujeme výrazné zhoršování stavu výživy v období puberty (graf č. 1). V druhé skupině pacientů nar. v letech 1976 – 1985 bylo nejzásadnější změnou zlepšení stavu výživy v pubertě a trvalé zlepšení stavu výživy v období adolescence, neboť již od období puberty mohli užívat účinné substituční pankreatické enzymy a podpůrnou nutriční léčbu (Zemková 2000). U pacientů narozených po roce 1986 již k výraznému zhoršení stavu výživy v průběhu života nedochází. Při srovnání parametrů obvodu paže druhé skupiny pacientů s pacienty nar. do roku 1976 prokázal t-test významné zlepšení stavu výživy od věkové kategorie osmi let. Děti

narozené po roce 1986 jsou pod vlivem moderní terapie již od dětství. Zde t-test ukázal statisticky významné zlepšení oproti dvou předchozím věkovým skupinám již od věkové kategorie tří let. Kvalitu života nemocných tedy výrazně ovlivňuje intenzita léčby již v raném dětství.

9. Závěr

Touto prací jsem chtěla poukázat na významné zlepšení stavu výživy a prodloužení věku dožití českých pacientů s CF vlivem moderních léčebných postupů. Současní pacienti, ve věku šestnácti let, jsou u nás léčeni již od prvního roku života moderními léčebnými metodami. Sledování průběhu onemocnění ukazuje, že intenzivní léčba již od dětství významně zlepšuje délku a kvalitu jejich života.

Pokroky v léčení cystické fibrózy jsou v posledních dvou desetiletích obrovské. V poválečných letech umíraly všechny děti v prvních měsících nebo nejvýše v prvních dvou letech života. Ještě v 60. letech se většina dětí nedožila školního věku (Vávrová et al. 2000). Po nástupu účinných antibiotik a pankreatické substituce se střední délka života pacientů začala prodlužovat. U nás došlo po roce 1989 k vyrovnání možností lékařské péče s vyspělými západními státy a prognóza pacientů se začala zlepšovat. V současné době se udává medián přežití 32 až 34 let a předpokládá se, že střední věk dožití dnes narozených dětí s CF se u nás prodlouží na 40 až 50 let (Vávrová et al. 2006).

Seznam zkratek

ABC.....	ATP-binding cassette
ATP.....	adenozin trifosfát
BBM.....	bone mineral body mass
BCM.....	body cell mass
BMI.....	body mass index
cAMP.....	cyklický adenosin monofosfát
CBAVD.....	kongenitální bilaterální absence vas deferens
CF.....	cystická fibróza
CFTR.....	cystic fibrosis transmembrane regulator
DHA.....	kyselina dokosahexanová
DIOS.....	distální intestinální obstrukční syndrom
DXA.....	dual-energy x-ray absorptimetry
EFA.....	esenciální mastné kyseliny
EFAD.....	deficience esenciálních mastných kyselin
FBM.....	fat body mass
FEV1.....	forced expiratory volume in one second
GER.....	gastroezofageální reflux
IBW.....	ideální tělesná hmotnost
LBM.....	lean body mass
MAC.....	obvod paže
MSD1.....	membrane spanning domain 1
MSD2.....	membrane spanning domain 2
NBD1.....	nucleotide binding domain 1
NBD2.....	nucleotide binding domain 2
PI.....	pankreatická insuficience
PS.....	pankreatická suficience
RDA.....	doporučená denní dávka pro zdravého jedince
SDS.....	SDskore
TBK.....	celkový tělesný draslík

Seznam použité literatury

- BOROWITZ, Drucy, BAKER, Robert D., STALLINGS, Virginia. Consensus Report on Nutrition of Pediatric Patients With Cystic Fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2002, vol. 35, s. 246-259.
- COHN, JA, et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis.. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*. 1998, vol. 339, s. 653-658.
- CONWAY, Steven P., et al. Vitamin K Status Among Children With Cystic Fibrosis and Its Relationship to Bone Mineral Density and Bone Turnover . *Pediatrics*. 2005, vol. 115, no. 5, s. 1325-1331.
- CORBETT, Katie, et al. Cystic fibrosis-associated liver disease : a population-based study. *The Journal of Pediatrics*. 2004, vol. 145, s. 327-332.
- DESMARQUEST, Pascale, et al. Genotype Analysis and Phenotypic Manifestations of Children With Intermediate Sweat Chloride Test Results . *CHEST*. 2000, vol. 118, no. 5-6, s. 1591-1597.
- D'OVIDIO, Frank, et al. Prevalence of Gastroesophageal Reflux in End-Stage Lung Disease Candidates for Lung Transplant. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005, vol. 80, is. 4, s. 1254-1260.
- FUCHS, Henry J., et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 1994, vol. 331, no. 10, s. 637-642.
- GADSBY, David, VERGANI, Paola, CSANÁDY, László. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature*. 2006, vol. 440, no. 7083, s. 477 - 483.

- GILLJAM, Marita, et al. GI Complications After Lung Transplantation in Patients With Cystic Fibrosis. *CHEST*. 2003, vol. 123, s. 37-41.
- HOLLANDER, Francis M., et al. Assessment of Nutritional Status in Adult Patients with Cystic Fibrosis: Whole-Body Bioimpedance vs Body Mass Index, Skinfolds, and Leg-to-leg Bioimpedance. *Journal of the American Dietetic Association*. 2005, vol. 105, no. 4, s. 549-555.
- HUANG, Shirley H., et al. Vitamin E status in children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *The Journal of Pediatrics*. 2006, vol. 148, no. 4, s. 556-559.
- Human Genome Project Information : CFTR: The Gene Associated with Cystic Fibrosis* [online]. September 12, 2003 [cit. 2006-07-12]. Dostupný z WWW: www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/posters/chromosome/cftr.shtml.
- Human Genome Project Information : Genetic disease profile: Cystic fibrosis* [online]. November 27, 2002, [cit. 2006-07-14]. Dostupný z WWW: www.ornl.gov/sci/techresources/human_genome/posters/chromosome/cf.shtml.
- JARZABEK, Katarzyna, et al. Cystic fibrosis as a cause of infertility. *Reproductive biology*. 2004, vol. 4, no. 2, s. 119-129.
- KOZÁKOVÁ, Sabina, KUBÁTOVÁ, Hana. Příčiny malnutrice u dospělých nemocných s cystickou fibrózou. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*. 2003, roč. 6, č. 3, s. 163-166.
- KOZÁKOVÁ, Sabina, KUBÁTOVÁ, Hana. II. Zásady nutriční intervence u dospělých nemocných s cystickou fibrózou. *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa*. 2003, roč. 6, č. 3, s. 167-170.
- LEPAGE, Guy, et al. Supplementation with carotenoids corrects increased lipid peroxidation in children with cystic fibrosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1996, vol. 64, s. 87-93.

- MACEK Jr., Milan, VÁVROVÁ, Věra. Cystická fibróza: Model komplexní patogeneze u monogenních onemocnění. *Postgraduální medicína*. 2002, roč. 4, č. 4-6, s. 530-534.
- MARCUS, MS, et al. Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1991, vol. 54, s. 578-585.
- MASCARENHAS, Maria R. Treatment of Gastrointestinal Problems in cystic fibrosis. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2003, vol. 6, s. 427-441.
- MCCARTY, Nael A. Permeation through the CFTR chloride channel. *The Journal of Experimental Biology*. 2000, vol. 203, is. 13, s. 1947-1962.
- MURPHY, Alexia J., et al. The nutritional status of children with cystic fibrosis. *British Journal of Nutrition*. 2006, vol. 95, s. 321-324.
- OLIVEIRA, M.C.L.A., et al. Effect of meconium ileus on the clinical prognosis of patients with cystic fibrosis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2002, vol. 35, no. 1, s. 31-38.
- PAWEL, Bruce R., DE CHADAVÉRIAN, Jean-Pierre, FRANCO, Maria E. The pathology of fibrosing colonopathy of cystic fibrosis: A study of 12 cases and review of the literature. *Human Pathology*. 1997, vol. 28, is. 4, s. 395-399.
- PENCHARZ, PB, AZCUE, M. Use of bioelectrical impedance analysis measurements in the clinical management of malnutrition. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1996, vol. 64, s. 485-488.
- PERETTI, N., et al. Mechanisms of lipid malabsorption in Cystic Fibrosis: the impact of essential fatty acids deficiency. *Nutrition & Metabolism*. 2005, s. 2-11.
- QUINTON, Paul M. Physiological Basis of Cystic Fibrosis: A Historical Perspective. *Physiological reviews*. 1999, vol. 79, no. 1, s. 3-22.

- RAMSEY, BW, et al. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. The Consensus Committee. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1992, vol. 55, s. 108-116.
- ROULET, M., et al. Essential fatty acid deficiency in well nourished young cystic fibrosis patients. *European Journal of Pediatrics*. 1997, vol. 156, no. 12, s. 952-956.
- SKALICKÁ, Veronika. Výživa u cystické fibrózy. *Zdravotnické noviny*. 2003, roč. 52, č. 1, s. 15-18.
- SLOSMAN, Daniel O., et al. Assessment of whole-body composition with dual-energy x-ray absorptiometry. *Radiology*. 1992, vol. 185, s. 593-598.
- SOKOL, Ronald J., DURIE, Peter R. Recommendations for Management of Liver and Biliary Tract Disease in Cystic Fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1999, vol. 28, s. 1-13.
- TAYLOR, CJ, ASWANI, N. The pancreas in cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews*. 2002, vol. 3, no. 1, s. 77-81.
- VÁVROVÁ, Věra, et al. *Cystická fibróza*. 1. vyd. [s.l.] : [s.n.], 2006. 516 s.
- VÁVROVÁ, Věra, et al. *Cystická fibróza*. Praha : Professional Publishing, 2000. 130 s.
- VÁVROVÁ, Věra, et al. Cystická fibróza. *Postgraduální medicína*. 1999, roč. 1, č. 4, s. 24-32.
- WINE, Jeffrey J. *Human Genome : Cystic fibrosis*. [s.l.] : [s.n.], 2003. s. 1.
- WITT, H. Chronic Pancreatitis and Cystic Fibrosis. *GUT : An International Journal of Gastroenterology and Hepatology London*. 2003, vol. 52, s. 31-41.
- YANKASKAS, James R., et al. Cystic Fibrosis Adult Care. *CHEST*. 2004, vol. 125, s. 1-39.

YOUNG, Lisa R., et al. Lung Transplantation Exacerbates Gastroesophageal Reflux Disease. *CHEST*. 2003, vol. 124, s. 1689-1693.

ZEMKOVÁ, Daniela. *Antropometrie a její význam při sledování chronicky nemocných dětí - na modelu cystické fibrózy*. Praha, 2000. 116 s. Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze. Dizertační práce.

ZEMKOVÁ, Daniela. Diagnostika a léčba cystické fibrózy v České republice 2002. *Zpravodaj Klubu nemocných s cystickou fibrózou*. 2003, roč. 12, č. 16, s. 3-7.

ZIELENSKI, Julian. Genotype and phenotype in Cystic Fibrosis. *Respiration*. 2000, vol. 67, no. 2, s. 117-133.