



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ -
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»



Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως σε ενήλικες ασθενείς με Κυστική Ίνωση

Κοσμά Αλεξάνδρα

Πνευμονολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καρέτση Ελένη, Επιμελήτρια Α' Πνευμονολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν.Λ, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Δανιήλ Ζωή, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας ΠΘ, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Χατζόγλου Χρυσή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας ΠΘ, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα 2017



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ -
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»



Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults with Cystic Fibrosis

Περιεχόμενα

Τίτλος κεφαλαίου	Σελ.
Περιεχόμενα	3
Πρόλογος – Ευχαριστίες	5
Περίληψη	6
Abstract	7
Εισαγωγή	8
Γενικό μέρος	10
1 Η κυστική ίνωση	10
2 Επιδημιολογία	10
3 Γενετική και μοριακή παθοφυσιολογία	10
4 Διάγνωση	13
5 Κλινική εικόνα και πορεία της νόσου	15
5.1 Οι παροξυσμοί	17
5.2 Κυστική ίνωση και αναπνευστικό σύστημα	17
5.2.1 Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού	17
5.2.2 Η επίδραση της νόσου στην αναπνευστική λειτουργία	18
5.3 Κυστική ίνωση και καρδιακή λειτουργία	21
5.4 Κυστική ίνωση και γαστρεντερικό σύστημα	22
5.4.1 Η επίδραση της νόσου στην πεπτική λειτουργία	22
5.4.2 Η επίδραση της νόσου στη θρέψη	22
5.5 Η μυϊκή λειτουργία στην κυστική ίνωση	23
5.6 Κυστική ίνωση, φυσική δραστηριότητα και ικανότητα για άσκηση	23
5.7 Οι ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις της κυστικής ίνωσης	24
5.8 Ευρήματα της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης στην κυστική ίνωση	24
5.8.1 Η κινητική του οξυγόνου	25
5.8.2 Το πρωτόκολλο Godfrey	26
5.8.3 Δοκιμασίες υπομέγιστης κόπωσης	26
5.9 Ολοκληρωμένη διαχείριση της νόσου	26
5.9.1 Φυσιοθεραπεία	27
5.9.2 Φαρμακευτική θεραπεία	27
5.9.3 Άσκηση – καρδιοαναπνευστική αποκατάσταση	28
5.10 Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων	29
Ειδικό Μέρος	29
1 Σκοπός	29

2	Υλικό και μέθοδος	29
2.1	Συμμετέχοντες	29
2.2	Κριτήρια αποκλεισμού	30
2.3	Τρόπος και χρόνος διενέργειας της μελέτης	30
2.4	Συλλογή δεδομένων	30
2.5	Υπολογισμοί	31
2.6	Μετρήσεις	31
2.7	Στατιστική ανάλυση	33
3	Αποτελέσματα	33
4	Συζήτηση	41
	Βιβλιογραφικές αναφορές	47
	Συνομογραφίες και ακρωνύμια	50

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε ως Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία στο πλαίσιο του Διατμηματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών με τίτλο «Άσκηση, Εργοσπιρομετρία και Αποκατάσταση» του Τμήματος Ιατρικής και του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Από τη θέση αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τη δρ Ελένη Καρέτση, επιμελήτρια Α΄ της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την εποικοδομητική επίβλεψη, υποστήριξη και καθοδήγηση που μου παρείχε σε κάθε φάση της εκπόνησης αυτής της εργασίας. Απευθύνω, επίσης, ιδιαίτερες ευχαριστίες στον κο Βασίλη Σταύρου, εργοφυσιολόγο του Εργαστηρίου Εργοσπιρομετρίας της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την ουσιαστική συνεργασία και τις πολύ ενδιαφέρουσες και εύστοχες συμβουλές του στο εργαστηριακό μέρος της εργασίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η κυστική ίνωση μεταβάλλει προοδευτικά και καθοριστικά τη φυσιολογία του αναπνευστικού συστήματος και μειώνει την ικανότητα για άσκηση των ασθενών. Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης είναι μία πολυδιάστατη μέθοδος εξέτασης που παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τη λειτουργία του αναπνευστικού, του κυκλοφορικού και του μυοσκελετικού συστήματος και έχει κεντρικό ρόλο στην εκτίμηση και την πρόγνωση των ασθενών με κυστική ίνωση.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί η ικανότητα για άσκηση ενηλίκων ασθενών με κυστική ίνωση με τη δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής κόπωσης και να συσχετισθεί με τις παραμέτρους της αναπνευστικής τους λειτουργίας.

Υλικό και Μέθοδοι: 6 ασθενείς με κυστική ίνωση και 6 υγιείς εθελοντές αντίστοιχου φύλου, ηλικίας και σωματομετρικών χαρακτηριστικών, υποβλήθηκαν σε καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης με κυκλοεργόμετρο και σε σπιρομέτρηση. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν επίσης, σε μέτρηση των μέγιστων αναπνευστικών πιέσεων και της δύναμης δραγμού και στις δύο πλευρές. Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα PASW Statistics 18.

Αποτελέσματα: Η μέση τιμή της FEV1 στην ομάδα των ασθενών ήταν εντός των προβλεπόμενων ορίων ($FEV1\% = 89,15 \pm 17,8$), η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου και το μέγιστο έργο των ασθενών ήταν μειωμένα ($VO_{2peak}/kg = 28,52 \pm 7,15$, $W_{peak}\% = 76,33,33 \pm 27,8$) καθώς και σημαντικά χαμηλότερα από των υγιών ($p=0,039$, $p=0,018$ και $p=0,028$, αντίστοιχα). Ο μέγιστος αερισμός ($63,1 \pm 13$) και η αναπνευστική εφεδρεία ($50,7 \pm 23,8$) ήταν επίσης στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα από τα αντίστοιχα των υγιών ($85,5 \pm 19,5$ και $79,5 \pm 10,23$) ($p=0,042$ και $p=0,021$). Ο αναερόβιος ουδός ήταν χαμηλότερος στους ασθενείς ($46,73 \pm 15$ έναντι $59,35 \pm 9$). Οι μέγιστες εισπνευστικές πιέσεις των ασθενών βρέθηκαν εντός των φυσιολογικών ορίων.

Συμπεράσματα: Οι ενήλικες ασθενείς με κυστική ίνωση είχαν ήπια επηρεασμένο λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού, αλλά σημαντικά μικρότερη ικανότητα για άσκηση συγκριτικά με τους υγιείς. Ο ήπιος περιορισμός στην ικανότητα για άσκηση των ασθενών μπορεί να αποδοθεί στη φτωχή φυσική κατάσταση (deconditioning) καθώς και στις παθοφυσιολογικές διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος οι οποίες δεν είναι ακόμη εμφανείς στον λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού. Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης είναι περισσότερο ευαίσθητη από τη σπιρομέτρηση για την εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας των ενηλίκων ασθενών με κυστική ίνωση.

Λέξεις κλειδιά: Κυστική ίνωση, ικανότητα για άσκηση, καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης, αναπνευστική λειτουργία

ABSTRACT

Background: Cystic fibrosis is a disease with a progressively negative impact on the pulmonary function and exercise capacity of the patients. Cardiopulmonary exercise testing is an integrative method for the examination of the cardiovascular, respiratory and musculoskeletal systems that may reveal the etiology of the relevant symptoms and provide the base for any personalized rehabilitation program for cystic fibrosis patients.

Aim: The aim of the present study is to investigate the exercise capacity of adult cystic fibrosis patients as estimated by cardiopulmonary exercise testing, to investigate the relationships between exercise capacity and pulmonary function parameters.

Material and methods: 6 cystic fibrosis outpatients and 6 healthy volunteers matched for sex, age and BMI performed a cardiopulmonary exercise test on a cycle ergometer. All participants had a spirometry while the 6 cystic fibrosis patients had their maximal inspiratory and expiratory pressure and hand grip strength on both sides measured. PASW Statistics 18 program was used for statistical analysis of the data.

Results: FEV1 before exercise testing as well as peak work rate and peak oxygen consumption of the patients were within normal range ($FEV1\%=89,15\pm 17,8$, $VO_{2peak}/kg=28,52\pm 7,15$, $W_{peak}\%=76,33,33\pm 27,8$) though significantly lower than those achieved by the healthy volunteers ($p=0,039$, $p=0,018$ and $p=0,028$). Peak ventilation ($63,1\pm 13$) and breathing reserve ($50,7\pm 23,8$) have also been found significantly lower than those of the healthy volunteers ($p=0,042$, $p=0,021$). Anaerobic threshold was lower in patients ($46,73\pm 15$ έναντι $59,35\pm 9$). Maximal inspiratory pressures have been found within normal range.

Conclusion: Pulmonary function of those adult cystic fibrosis patients was only slight impaired but their exercise capacity was significantly lower than the volunteers'. Deconditioning and occult ventilation limitation can explain the reduced exercise capacity. In cystic fibrosis patients cardiopulmonary exercise testing proved to be more sensitive and efficient than spirometry in revealing functional deficits.

Keywords: Cystic fibrosis, exercise capacity, cardiopulmonary exercise testing, lung function

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Κυστική Ίνωση (ΚΙ) είναι μία πολυσυστηματική, μη ιάσιμη, κληρονομούμενη νόσος που οφείλεται σε ένα υπολειπόμενο αυτοσωματικό γονίδιο. Η νόσος αυτή εκδηλώνεται ήδη από τη γέννηση και περιορίζει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών. Οι κύριες εκδηλώσεις της αφορούν το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό σύστημα και επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και την ικανότητά τους για φυσική δραστηριότητα και άσκηση.

Η κλινική εικόνα της ΚΙ εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου και χαρακτηρίζεται από παροξυσμούς που οφείλονται κυρίως σε λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος [1]. Οι ασθενείς με ΚΙ παρουσιάζουν σημαντική διαταραχή της αναπνευστικής και παγκρεατικής λειτουργίας, διαταραχές στη βατότητα και λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος και επηρεασμένη θρέψη. Η ανάπτυξη βρογχεκτασιών είναι ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά της πνευμονικής προσβολής. Επιπλέον, η νόσος είναι δυνατό να επιπλακεί από οξεία επεισόδια όπως αιμοπτώσεις, πνευμοθώρακες ή αποφρακτικά εντερικά φαινόμενα αλλά και μακροπρόθεσμα από την ανάπτυξη σχετιζόμενου με την ΚΙ σακχαρώδους διαβήτη και οστεοπόρωσης. Η αναπνευστική ανεπάρκεια καθώς και οι ανεπάρκειες άλλων οργάνων είναι επίσης συχνές απώτερες επιλοκές. Έτσι, για σημαντικό ποσοστό των ασθενών, η τελική θεραπευτική επιλογή είναι η μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων.

Η παρακολούθηση των ασθενών με ΚΙ και η διαχείριση των προβλημάτων τους γίνεται σε ειδικά οργανωμένα και στελεχωμένα κέντρα [1]. Στα κέντρα αυτά μια ομάδα που αποτελείται από εξειδικευμένους επαγγελματίες υγείας (εξειδικευμένοι ιατροί και νοσηλεύτες, φυσιοθεραπευτές, διατροφολόγοι και ψυχολόγοι) αναλαμβάνει την περίθαλψη των ασθενών. Στο περιβάλλον ενός τέτοιου κέντρου, γίνεται εκτίμηση της προσβολής του αναπνευστικού συστήματος αρχικά με τη σπιρομέτρηση και την αξονική τομογραφία θώρακος και λαμβάνεται μέριμνα ώστε να προλαμβάνονται και να αντιμετωπίζονται έγκαιρα οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Αντιβιοτικά και βλεννολυτικά φάρμακα χορηγούμενα με τη μορφή νεφελοποιούμενων διαλυμάτων, συστηματικά χορηγούμενη αζιθρομυκίνη και εντατική φυσιοθεραπεία χρησιμοποιούνται σε τακτική βάση για να μειώσουν τη συχνότητα των παροξυσμών και να διαφυλάξουν την αναπνευστική λειτουργία. Η εκρίζωση της *Pseudomonas aeruginosa*, του παθογόνου παράγοντα που χαρακτηρίζει την πορεία της νόσου από μικροβιολογικής απόψεως, είναι απαραίτητη για την καθυστέρηση του μόνιμου αποικισμού των αεροφόρων οδών από το μικρόβιο αυτό. Η αναπνευστική ανεπάρκεια αντιμετωπίζεται με την οξυγονοθεραπεία και τη χρήση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού. Η παγκρεατική λειτουργία ελέγχεται με την εκτίμηση της θρέψης, τη διάγνωση της στεατόρροιας και τη μέτρηση των επιπέδων των λιποδιαλυτών βιταμινών. Η παγκρεατική ανεπάρκεια αντιμετωπίζεται με την αναπλήρωση των παγκρεατικών ενζύμων. Επίσης, λαμβάνεται μέριμνα ώστε να αποφεύγεται η δυσκοιλιότητα και να διατηρείται φυσιολογικό το βάρος των ασθενών. Σημαντική θέση στη σύγχρονη

θεραπευτική της ΚΙ κατέχουν οι στοχευμένες αιτιολογικές θεραπείες της νόσου, οι οποίες βελτίωσαν σημαντικά την πρόγνωσή της.

Όπως προαναφέρθηκε, η ΚΙ έχει εκτεταμένες συνέπειες σε πολλές λειτουργίες του οργανισμού. Έτσι, ένα πολύπλοκο δίκτυο αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στα πάσχοντα συστήματα επηρεάζει αρνητικά την ικανότητα για άσκηση [2]. Συνοπτικά, ο περιορισμός αυτός στην ικανότητα για άσκηση εξηγείται από τις διαταραχές της αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργίας, τη δυσλειτουργία των σκελετικών μυών και την κακή φυσική κατάσταση των ασθενών [2]. Η αναπνευστική δυσλειτουργία έχει πολλαπλή αιτιολογία και οφείλεται στην ελάττωση των εκπνευστικών ροών, τη δυναμική υπερδιάταση, την υποξυγοναιμία και το αυξημένο έργο αναπνοής. Η καρδιακή δυσλειτουργία οφείλεται στην επίδραση της αναπνευστικής νόσου αλλά και στην ίνωση του μυοκαρδίου λόγω της συστηματικής φλεγμονής και του σχετιζόμενου με την ΚΙ σακχαρώδους διαβήτη. Η λειτουργία των σκελετικών μυών επηρεάζεται αρνητικά από την μυϊκή ατροφία, την ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα, την ενδεχόμενη υποξυγοναιμία, τη συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών αλλά και από τις άμεσες δράσεις των γονιδίων που ευθύνονται για τη ΚΙ στις μυϊκές ίνες. Τέλος, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα των ασθενών με ΚΙ οδηγεί αυτοτελώς σε μειωμένη ικανότητα για άσκηση μέσω της ελάττωσης της μάζας και της αποδοτικότητας των σκελετικών μυών.

Όπως συμβαίνει τόσο στη φυσιολογική κατάσταση όσο και στη νόσο, η καλύτερη εκτίμηση της ικανότητας για άσκηση επιτυγχάνεται με την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ), η οποία είναι μια μέθοδος συνδυαστικής εκτίμησης της καρδιαγγειακής, αναπνευστικής και μυϊκής λειτουργίας. Ο πιο συχνός τρόπος εξέτασης είναι η εφαρμογή πρωτοκόλλου συνεχώς αυξανόμενης έντασης σε κυκλοεργόμετρο. Όπως ισχύει και για άλλα νοσήματα, η ΚΑΔΚ στην ΚΙ χαρακτηρίζεται από μια σειρά ευρημάτων που επιτρέπουν την αξιολόγηση των λειτουργικών ελλειμμάτων, την αιτιολόγηση της δύσπνοιας, την αναγνώριση των ενδεχόμενων κινδύνων από την άσκηση, την προμεταμοσχευτική εκτίμηση, την κατάρτιση προγραμμάτων αποκατάστασης και άσκησης και την παρακολούθηση των ασθενών [3]. Από την ΚΑΔΚ φαίνεται πως η ανεπαρκής αύξηση του αερισμού σε επίπεδο τέτοιο που να υποστηρίζονται οι μεταβολικές ανάγκες και η ανταλλαγή των αερίων στον ασκούμενο οργανισμό είναι ο κύριος μηχανισμός που περιορίζει την ικανότητα για άσκηση στην ΚΙ.

Από τα παραπάνω εύκολα συνάγεται ότι η ΚΑΔΚ έχει εξαιρετική σημασία στη διαχείριση της υγείας των ασθενών με ΚΙ. Αυτή η εργασία αποσκοπεί στο να διερευνήσει αν η ικανότητα για άσκηση μιας ομάδας ενηλίκων ασθενών που παρακολουθούνται ως εξωτερικοί ασθενείς από τακτικό ιατρείο ΚΙ είναι επηρεασμένη και ποια είναι τα αίτια της ενδεχόμενης μείωσης της ώστε οι ασθενείς να βοηθηθούν να οργανώσουν την καθημερινότητά τους με βάση τις τεκμηριωμένες οδηγίες και συστάσεις. Για να αναδειχθούν καλύτερα τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού, μελετήθηκε συγκριτικά μια ισομεγέθους ομάδα ελέγχου από υγιή άτομα με παρόμοια χαρακτηριστικά ως προς το φύλο, την ηλικία και το σωματομετρικό προφίλ.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Η Κυστική ίνωση (ΚΙ)

Η ΚΙ είναι μία χρόνια και πολυσυστηματική νόσος που οφείλεται σε μεταλλάξεις ενός αυτοσωματικού υπολειπόμενου γονιδίου. Επηρεάζει τη φυσιολογική λειτουργία πολλών συστημάτων του οργανισμού ήδη από τη νεογνική ηλικία και μειώνει σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης. Εκτός από τις παθοφυσιολογικές επιπτώσεις της, που εκδηλώνονται κυρίως από το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό σύστημα, η νόσος επηρεάζει την ποιότητα της ζωής των ασθενών, την ψυχοκοινωνική διάσταση της προσωπικότητάς τους, τη δυνατότητά τους για επιλογές και αποφάσεις και άλλους σημαντικούς τομείς της προσωπικής και οικογενειακής τους ζωής. Σε αυτούς περιλαμβάνεται και η ικανότητα για άσκηση η οποία είναι συχνά μειωμένη στους ασθενείς με ΚΙ και αυτό οφείλεται στη συνδυαστική επίδραση πολλών παραγόντων [2].

2. Επιδημιολογία

Από επιδημιολογικής απόψεως, η νόσος χαρακτηρίζεται από σημαντικά διαφοροποιημένη γεωγραφική και φυλετική κατανομή του επιπολασμού και των μεταλλάξεων που αποτελούν το γενετικό της υπόβαθρο. Έτσι, η συχνότητα εμφάνισής της κυμαίνεται μεταξύ 1:2000 και 1:100000 στις χώρες που τηρούν στοιχεία καταγραφής και είναι υψηλότερη στους Καυκάσιους πληθυσμούς [1]. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής η επίπτωση της νόσου είναι 1 στα 3500 νεογνά [4] ενώ στο Ηνωμένο Βασίλειο 1 στις 2415 γεννήσεις ζώντων [1]. Η ΚΙ είναι η συχνότερη μονογονιδιακή νόσος στους Καυκάσιους πληθυσμούς και οι πρόσφατες βελτιώσεις στις διαγνωστικές μεθόδους έχουν οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας διάγνωσής της, ειδικά σε πληθυσμούς ενηλίκων [1]. Στην Ελλάδα το 5,5% του πληθυσμού είναι φορείς της ΚΙ και κάθε χρόνο αναφέρονται 50-60 γεννήσεις παιδιών με ΚΙ [5]. Ο επιπολασμός της νόσου στην Ελλάδα είναι 0,521 ανά 10000 και η επίπτωση 1 στις 3500 γεννήσεις ζώντων [6].

3. Γενετική και μοριακή παθοφυσιολογία της νόσου

Το γονίδιο που συνδέεται με τη νόσο, γνωστό ήδη από το 1989 [7], εδράζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 7 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, ρυθμιστής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας στην κυστική ίνωση). Η πρωτεΐνη αυτή, που αποτελείται από 1480 αμινοξέα, υπόκειται στο ρυθμιστικό έλεγχο του cAMP και εκφράζεται στα κορυφαία τμήματα των κυτταρικών μεμβρανών πολλών επιθηλιακών ιστών, όπου ελέγχει τη μεταφορά ανιόντων χλωρίου και διττανθρακικού. Φαίνεται επίσης ότι ρυθμίζει τη λειτουργία και άλλων μορίων όπως ο επιθηλιακός διάυλος νατρίου (ENaC: epithelial sodium channel) και ότι αλληλεπιδρά με ορισμένους φλεγμονώδεις παράγοντες των επιθηλιακών ιστών. Επομένως, η

πρωτεΐνη αυτή ρυθμίζει τη διακίνηση του νερού στους επιθηλιακούς ιστούς και την οξεοβασική ισορροπία των εκκρίσεων τόσο με άμεσο όσο και με έμμεσο τρόπο [8]. Έχουν διαπιστωθεί περίπου 2000 μεταλλάξεις του γονιδίου της πρωτεΐνης CFTR με συχνότερη τη μετάλλαξη Phe508del (παλαιότερη ονομασία ΔF508), η οποία οδηγεί στην εξάλειψη της φαινυλαλανίνης από τη θέση 508. Γενικά, οι μεταλλάξεις του γονιδίου διακρίνονται σε 6 κατηγορίες (I-VI), ανάλογα με τη γενετική βλάβη και τις επιπτώσεις της στη λειτουργία της παραγόμενης πρωτεΐνης. Οι μεταλλάξεις της κατηγορίας I οδηγούν σε αδυναμία σύνθεσης μορίων CFTR πλήρους μήκους. Οι μεταλλάξεις της κατηγορίας II επηρεάζουν τις ενδοκυττάριας διεργασίες ωρίμανσης τις οποίες υφίσταται η πρωτεΐνη CFTR προκειμένου να γίνει πλήρως λειτουργική. Στην κατηγορία III, η παραγόμενη πρωτεΐνη, αν και εισέρχεται στην κυτταρική μεμβράνη σε ικανοποιητικά επίπεδα, δε μπορεί να ενεργοποιηθεί από την κινάση A ούτως ώστε να επιτρέπει τη διέλευση ιόντων χλωρίου. Στην κατηγορία IV η παθολογική πρωτεΐνη CFTR παρουσιάζει μειωμένη αγωγιμότητα για τα ιόντα χλωρίου και διττανθρακικού. Οι μεταλλάξεις της κατηγορίας V σχετίζονται με τη συναρμογή (μάτισμα) του mRNA και οδηγούν στην παραγωγή λιγότερων μορίων πρωτεΐνης CFTR με επηρεασμένη λειτουργικότητα. Οι μεταλλάξεις της κατηγορίας VI οδηγούν σε ασταθή πρωτεΐνη CFTR. Στις κατηγορίες I, II και III το γονίδιο είναι ελάχιστα λειτουργικό και η νόσος χαρακτηρίζεται από έντονα και σοβαρά συμπτώματα. Στις υπόλοιπες κατηγορίες (IV-VI) η γονιδιακή λειτουργία διατηρείται σε υψηλότερα επίπεδα και η κλινική εικόνα της νόσου είναι ηπιότερη [8]. Είναι επίσης σημαντικό να αναφερθεί ότι το 15% των καταγεγραμμένων μεταλλάξεων του γονιδίου CFTR δεν προκαλούν νόσο. Συνεπώς, οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου δεν υπαγορεύονται αποκλειστικά από το μεταλλαγμένο γονότυπο αλλά αντιπροσωπεύουν περισσότερο το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης αυτού του μεταλλαγμένου γονοτύπου με άλλα τροποποιητικά γονίδια, με μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν για παρόμοιους φαινότυπους, με επιγενετικές μεταβολές και με περιβαλλοντικές επιδράσεις [9].

Όπως προαναφέρθηκε η συχνότερα παρατηρούμενη μετάλλαξη στην ΚΙ είναι η Phe508del [10]. Η μετάλλαξη αυτή ανήκει στην κατηγορία II, χαρακτηρίζεται από την απαλοιφή 3 ζευγών βάσεων που κωδικοποιούν το αμινοξύ φαινυλαλανίνη και οδηγεί στο σχηματισμό μορίων πρωτεΐνης CFTR με παθολογική πτύχωση. Στον ευρωπαϊκό πληθυσμό της επιδημιολογικής μελέτης EuroCareCF η ομοζυγωτία ως προς τη μετάλλαξη αυτή αποδείχθηκε υπεύθυνη για το 46% των περιπτώσεων ΚΙ, ο συνδυασμός ετεροζυγωτίας ως προς τη μετάλλαξη Phe508del και ετεροζυγωτίας ως προς άλλη μετάλλαξη φάνηκε να ευθύνεται για το 39% ενώ το 14% των ασθενών με ΚΙ δε βρέθηκε να φέρει σε κανένα αλληλίο τη μετάλλαξη Phe508del [10]. Στην Ελλάδα, η μετάλλαξη Phe508del αφορά το 50-55% των περιπτώσεων ΚΙ [11].

Στο επίπεδο της μοριακής παθοφυσιολογίας, φαίνεται πως ο κύριος νοσογόνος μηχανισμός στο αναπνευστικό σύστημα είναι η αφυδάτωση των αεραγωγών που οφείλεται στην παθολογική λειτουργία της πρωτεΐνης CFTR. Πρόσφατες έρευνες υποδεικνύουν ότι η αφυδάτωση αυτή

επιδεινώνεται από τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της ουδετεροφιλικής ελαστάσης και των αντιπροτεασών και από την ευοδωτική δράση του CFTR στο ENaC. Τελικά, η μείωση αυτή της ποσότητας του υγρού που επαλείφει τους αεραγωγούς οδηγεί στην αύξηση του ιξώδους των βρογχικών εκκρίσεων και τελικά στην ενσφήνωσή τους στους αεραγωγούς. Τα παραπάνω, μαζί με τις διαταραχές στη βλεννοκροσσωτή λειτουργία (απότοκες επίσης της αφυδάτωσης των αεραγωγών) και τις διαταραχές του pH που οφείλονται σε κακή ρύθμιση της ανταλλαγής των διττανθρακικών, οδηγούν σε χρόνια ουδετεροφιλική φλεγμονή και διαταραχή της ενδογενούς ανοσίας [8,12]. Η άμεση συνέπεια είναι η εκδήλωση λοιμώξεων του αναπνευστικού, που αποτελούν άλλωστε κυρίαρχο κλινικό χαρακτηριστικό της ΚΙ. Η μακροπρόθεσμη συνέπεια των υποτροπιάζουσών λοιμώξεων και της χρόνιας φλεγμονής των αεραγωγών είναι η ανάπτυξη δομικών διαταραχών σε αυτούς με τη μορφή βρογχεκτασιών.

Η προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος συμβαίνει με ανάλογο τρόπο και οι σχετικές παθοφυσιολογικές διαδικασίες αφορούν όλα τα ανατομικά μέρη του. Η παθολογική πρωτεΐνη CFTR οδηγεί σε αφυδάτωση και αύξηση του ιξώδους των παγκρεατικών εκκρίσεων, απόφραξη των παγκρεατικών πόρων από τις κολλώδεις αυτές εκκρίσεις, φλεγμονή και προοδευτική ίνωση του παγκρεατικού παρεγχύματος, καταστροφή της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος αλλά και προοδευτική μείωση της έκκρισης ινσουλίνης, γλυκαγόνης και παγκρεατικού πεπτιδίου με αποτέλεσμα την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη [13]. Επίσης, η πρωτεΐνη CFTR εκφράζεται στα κορυφαία τμήματα των μεμβρανών των κυττάρων των χολαγγείων και των επιθηλίων των χοληφόρων οδών και η απουσία ή η δυσλειτουργία της οδηγεί στην παραγωγή αφυδατωμένη χολής και στην ανάπτυξη φλεγμονής και ίνωσης γύρω από τα χολαγγεία. Το κύριο παθολογοανατομικό ισοδύναμο της διεργασίας που μόλις περιγράφηκε είναι η εστιακή χολική κίρρωση [13]. Τέλος, αποφρακτικά φαινόμενα του πεπτικού συστήματος, όπως ο ειλέος από μηκόνιο και το σύνδρομο περιφερικής εντερικής απόφραξης, οφείλονται σε απόφραξη του εντερικού αυλού από αφυδατωμένο περιεχόμενο αυξημένου ιξώδους [13]. Σ' ό,τι αφορά το γενετικό υπόβαθρο, η παγκρεατική ανεπάρκεια συχνά συνυπάρχει με μεταλλάξεις που ευθύνονται για επιβαρυσμένους κλινικούς φαινότυπους (κατηγορίες I-III) [14], ενώ οι ασθενείς με επαρκή παγκρεατική λειτουργία έχουν ηπιότερη νόσο (ΚΙ) και συνήθως φέρουν τις μεταλλάξεις των κατηγοριών IV-V [14]. Αντίθετα η ηπατικο-χολική νόσος στην ΚΙ δεν έχει συνδεθεί με την παρουσία συγκεκριμένων μεταλλάξεων του CFTR [13].

Η σχετιζόμενη με την ΚΙ οστεοπόρωση έχει συσχετιστεί αιτιοπαθογενετικά με τη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση που συνοδεύει τις υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις. Η φλεγμονή φαίνεται να οδηγεί σε αύξηση τόσο των πρόδρομων όσο και των ώριμων μορφών οστεοκλαστών και σε διέγερση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η παθολογική πρωτεΐνη CFTR αναστέλλει την ωρίμανση των οστεοβλαστών και το σχηματισμό οστού [15].

Η προσβολή των νεφρών στην ΚΙ επέρχεται με άμεσο και έμμεσο τρόπο. Πρωτοπαθώς, η δράση της παθολογικής πρωτεΐνης CFTR στα εγγύς και άπω εσπειραμένα σωληνάρια των νεφρών οδηγεί σε απώλεια πρωτεϊνών μικρού μοριακού βάρους στα. Η δευτεροπαθής νεφρική προσβολή είναι συχνότερη από την πρωτοπαθή και έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία: οφείλεται στην ανάπτυξη νεφρολιθίασης (λόγω αφυδάτωσης, υπερασβεστιουρίας και υπεροξαλουρίας από επαναρρόφηση οξαλοξικών από το γαστρεντερικό σωλήνα), στη λήψη φαρμάκων – κυρίως αμινογλυκοσιδών οι οποίες χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται μετά τη μεταμόσχευση, στην αμυλοείδωση, στην IgA σπειραματονεφρίτιδα από εναπόθεση των IgA σφαιρινών από τις επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις και από τη μείωση της κάθαρσης των ανοσοσυμπλεγμάτων, στο σχετιζόμενο με την ΚΙ σακχαρώδη διαβήτη [16].

Η επαναρρόφηση ιόντων χλωρίου και κατ' επέκταση νατρίου είναι ανεπαρκής στα κύτταρα των ιδρωτοποιών αδένων λόγω της παθολογικής λειτουργίας της πρωτεΐνης CFTR. Το φαινόμενο αυτό είναι υπεύθυνο για την αυξημένη συγκέντρωση χλωρίου και νατρίου στον ιδρώτα, ο οποίος αποκτά έτσι τη χαρακτηριστική για τη νόσο αλμυρή γεύση και αποτελεί τη βάση της κύριας διαγνωστικής δοκιμασίας της ΚΙ, δηλ, της δοκιμασίας ιδρώτα [9].

4. Διάγνωση

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η διάγνωση της ΚΙ γίνεται στη βρεφική ή νηπιακή ηλικία και σπανιότερα στις επόμενες αναπτυξιακές ηλικίες. Ακόμη σπανιότερα η διάγνωση τίθεται στην ενήλικη ζωή και υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτές οι περιπτώσεις παρουσιάζουν αύξηση [1]. Εξάλλου, ενδεικτική για την πολυπλοκότητα της διαγνωστικής προσέγγισης είναι η παρουσία μιας πλειάδας διαταραχών που έχουν μερικά μόνο γενετικά, παθοφυσιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά της ΚΙ αλλά δεν πληρούν τα κριτήρια διάγνωσης της νόσου καθώς εμφανίζονται σε ενήλικες που παρουσιάζουν ήπια κλινική εικόνα και μεμονωμένη προσβολή οργάνου ή συστήματος (πχ αποφρακτική αζωοσπερμία, υποτροπιάζουσες παγκρεατίτιδες, διάχυτες βρογχεκτασίες) [17].

Η δοκιμασία ιδρώτα, ο γονιδιακός έλεγχος για την αναζήτηση των μεταλλάξεων και, σπανιότερα, η μέτρηση της διαφοράς ρινικού δυναμικού (nasal potential difference, NPD) είναι οι εξετάσεις που θέτουν τη διάγνωση της νόσου. Από το 1959 η κύρια εξέταση για τη διάγνωση της νόσου και την επιβεβαίωσή της είναι η μέτρηση των συγκεντρώσεων χλωρίου στον ιδρώτα με τη μέθοδο Gibson-Cook [18], η οποία αναμένεται αυξημένη για λόγους που έχουν ήδη εξηγηθεί παραπάνω. Η διαδικασία περιλαμβάνει τη διέγερση της εφίδρωσης με τη χορήγηση πιλοκαρπίνης, τη συλλογή του ιδρώτα σε γάζα ή περιέκτη και τη μέτρηση των επιπέδων χλωρίου του ιδρώτα σε εξειδικευμένα και πιστοποιημένα εργαστήρια. Τα κριτήρια διάγνωσης της νόσου με βάση τη δοκιμασία αυτή διαφοροποιούνται ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς. Τα ισχύοντα κριτήρια διάγνωσης της ΚΙ με βάση τη δοκιμασία ιδρώτα σε νήπια και παιδιά μέχρι 6 ετών, ορίζουν τις τιμές χλωρίου ιδρώτα ≤ 29

mmol/L ως φυσιολογικές, τις τιμές 30-59 mmol/L ως ενδιάμεσες και τις τιμές ≥ 60 mmol/L ως ενδεικτικές ΚΙ. Σε ηλικίες άνω των έξι ετών, τιμές ≤ 39 mmol/L υποδεικνύουν ως απίθανη τη διάγνωση της ΚΙ, 40-59 mmol/L υποδεικνύουν ως ενδιάμεση την πιθανότητα διάγνωσης ΚΙ και τιμές ≥ 60 mmol/L θεωρούνται ενδεικτικές για την παρουσία ΚΙ [4]. Η διαπίστωση ενδιάμεσων τιμών στη δοκιμασία ιδρώτα σε ασυμπτωματικά άτομα θα πρέπει να οδηγεί σε περιοδική αξιολόγηση των συμπτωμάτων τους μέχρι να αποκλειστεί η ανάπτυξη της νόσου ενώ σε συμπτωματικούς ασθενείς θα πρέπει να οδηγεί σε μέτρηση της ρινικής διαφοράς δυναμικού προκειμένου να τεθεί οριστικά η διάγνωση [19]. Η παρακολούθηση ατόμων με αποτελέσματα ενδιάμεσης πιθανότητας στη δοκιμασία ιδρώτα θα πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα για την ΚΙ κέντρα, στα οποία διενεργείται ενδεδειγμένος διαγνωστικός έλεγχος που περιλαμβάνει την αναζήτηση μεταλλάξεων, τη μέτρηση της ρινικής διαφοράς δυναμικού, τον απεικονιστικό έλεγχο του παγκρέατος και τις δοκιμασίες εκτίμησης της εξωκρινούς λειτουργίας του, τον απεικονιστικό έλεγχο του αναπνευστικού συστήματος και τις δοκιμασίες εκτίμησης της αναπνευστικής λειτουργίας, τις μικροβιολογικές εξετάσεις διαφόρων βιολογικών υλικών για την αναζήτηση *Pseudomonas aeruginosa*, τον έλεγχο του γεννητικού συστήματος των αρρένων ασθενών, τον έλεγχο για ανοσολογική ανεπάρκεια και σύνδρομα δυσκινησίας των κροσσών [4].

Όπως προαναφέρθηκε, ο γονιδιακός έλεγχος χρησιμοποιείται για να τεθεί με ασφάλεια η διάγνωση στις περιπτώσεις που η δοκιμασία ιδρώτα δεν αποφαίνεται οριστικά για την παρουσία ή τον αποκλεισμό της νόσου. Θα πρέπει όμως να επισημανθεί ότι η παρουσία μιας μετάλλαξης στο γονίδιο CFTR δεν είναι απαραίτητα κλινικά σημαντική, αφού πολλές από τις μεταλλάξεις αυτού του γονιδίου δεν προκαλούν νόσο. Έτσι, ένα πολύπλοκο σύστημα κριτηρίων χρησιμοποιείται για να θεωρηθεί ότι μια μετάλλαξη είναι αίτιο της ΚΙ: για να ισχύει αυτό, η μετάλλαξη θα πρέπει να οδηγεί σε σοβαρή διαταραχή της σύνθεσης και λειτουργίας της πρωτεΐνης CFTR, να σηματοδοτεί πρόωρο τερματισμό της σύνθεσής της, να προκαλεί αλλαγές σε καθορισμένες αλληλουχίες νουκλεοτιδίων στις περιοχές συναρμογής (ματίσματος) των ιντρονίων ή να προκαλεί τη σύνθεση μιας νέας αλληλουχίας αμινοξέων από το μη παθολογικό αλληλόμορφο CFTR σε τουλάχιστο 100 φορείς μεταλλάξεων ΚΙ που ανήκουν στην ίδια εθνοτική ομάδα καταγωγής με τον ασθενή [4].

Η ρινική διαφορά δυναμικού (nasal potential difference, NPD) χρησιμοποιείται κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς και βρίσκει περιορισμένη εφαρμογή στη διαγνωστική προσπέλαση της νόσου λόγω της απουσίας μελετών εγκυρότητας και αξιοπιστίας της μεθόδου, τεχνικών πρωτοκόλλων εφαρμογής και κατά συνέπεια καθορισμένων τιμών αναφοράς. Έτσι, χρησιμοποιείται κυρίως επικουρικά όταν η δοκιμασία ιδρώτα δε μπορεί να θέσει ανεπιφύλακτα τη διάγνωση [4].

Άλλη δοκιμασία που συμβάλλει στη διάγνωση αλλά και την παρακολούθηση της νόσου είναι η μέτρηση της ελαστάσης των κοπράνων. Η σημασία της δοκιμασίας αυτής έγκειται στη χρησιμότητα που έχει για την εκτίμηση της παγκρεατικής λειτουργίας. Έτσι, τιμές <100 $\mu\text{g/g}$ σε ασθενείς άνω των

3 ετών είναι ενδεικτικές παγκρεατικής ανεπάρκειας ενώ τιμές 100-200 μg/g θεωρούνται ενδεικτικές διαταραγμένης εξωκρινούς παγκρεατικής λειτουργίας και πρέπει να οδηγούν σε ενζυμική υποκατάσταση [4]. Τέλος, η μέτρηση των εντερικών ιόντων σε υλικό βιοψιών ορθού σε θάλαμο Ussing χρησιμοποιείται επίσης μόνο για ερευνητικούς σκοπούς [4].

Με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση της νόσου και την κατά το δυνατόν πρωιμότερη θεραπευτική παρέμβαση, μερικές χώρες έχουν θεσπίσει προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου (screening) που αποσκοπούν στη διάγνωση της νόσου τις πρώτες ημέρες της ζωής. Η εξέταση που χρησιμοποιείται στα προγράμματα αυτά είναι ο προσδιορισμός της τιμής του θρυψινογόνου (immunoreactive trypsinogen, IRT) στο αίμα, η οποία είναι υψηλή στα νεογνά με ΚΙ. Συστήνεται να διενεργείται δοκιμασία ιδρώτα στα νεογνά στα οποία διαπιστώνεται υψηλή τιμή θρυψινογόνου κατά την αρχική μέτρηση ή/και εμμένουσα αύξηση μετά από 1-2 εβδομάδες [4]. Κατά τη διαγνωστική προσέλαση της νόσου είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη ότι όταν η γονιδιακή λειτουργία διατηρείται σε ικανό βαθμό, τα παραγόμενα επίπεδα πρωτεΐνης CFTR προκαλούν ηπιότερες κλινικές εκδηλώσεις και ως εκ τούτου είναι δυνατό η διάγνωση να καθυστερήσει και να τεθεί οριστικά ακόμη και μετά την ενηλικίωση [20].

Ειδικότερα ως προς τον απεικονιστικό έλεγχο του αναπνευστικού συστήματος, η ακτινολογική διάγνωση και παρακολούθηση της νόσου γίνεται γενικά με την αξονική τομογραφία θώρακος. Στην εξέταση αυτή συχνά διαπιστώνονται πλήρωση του αυλού των αεραγωγών με εκκρίσεις, πάχυνση του τοιχώματος τους, σακοειδείς ή κυστικές βρογχεκτασίες, κεντρολοβιακά οζίδια με διάταξη τύπου «ανθισμένου δέντρου» που αποδίδονται σε φλεγμαίνοντες μικρούς αεραγωγούς (διάμετρος <1mm) και υπερδιαύγαση από την παγίδευση αέρα (air trapping) λόγω της απόφραξης των μικρών αεραγωγών. Η αξονική και μαγνητική αγγειογραφία χρησιμοποιούνται κατά περίπτωση με σκοπό την ανίχνευση διατεταμένων βρογχικών αρτηριών που θα μπορούσαν να ραγούν και να οδηγήσουν σε αιμοπτώσεις και επομένως θα πρέπει να αντιμετωπιστούν εγκαίρως με εμβολισμό.

5. Κλινική εικόνα και πορεία της νόσου

Η κλινική εικόνα της νόσου εξελίσσεται με την πρόοδο της ηλικίας. Στη νηπιακή και παιδική ηλικία, οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού, ρινική απόφραξη από την ανάπτυξη πολυπόδων, διάρροιες, παγκρεατίτιδες, ειλεό από μηκόνιο, αρχόμενες βρογχεκτασίες και διαταραχές της ανάπτυξης [1]. Οι ενήλικες εμφανίζουν και αυτοί υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού και οξείες παγκρεατίτιδες, αλλά και παραρρινοκολπίτιδες, εκτεταμένες πλέον βρογχεκτασίες, παγκρεατική ανεπάρκεια, ηπατοπάθεια, μειωμένη θρέψη και υπογονιμότητα [1].

Οι διαταραχές των αεραγωγών συνήθως είναι παρούσες ήδη από τη γέννηση. και υπάρχουν ενδείξεις ότι οι βρογχεκτασίες αρχίζουν να σχηματίζονται ακόμη και κατά την εμβρυϊκή ζωή Μη αναστρέψιμες

πνευμονικές βλάβες διαπιστώνονται κατά τη νηπιακή και παιδική ηλικία[21]: ήδη στην ηλικία των τριών ετών, περίπου το 1/3 των παιδιών με ΚΙ παρουσιάζει εικόνα βρογχικής απόφραξης από βύσματα βλέννης και βρογχεκτασίες στην αξονική τομογραφία θώρακος [8] . Την τρίτη δεκαετία της ζωής η κλινική εικόνα επιπλέκεται από αιμοπτύσεις και πνευμοθώρακες που σχετίζονται με τις βρογχεκτασίες, σχετιζόμενο με την ΚΙ σακχαρώδη διαβήτη, πυλαία υπέρταση, περιφερικές αποφράξεις του εντέρου και σχετιζόμενη με την ΚΙ οστεοπόρωση [1].

Η προσβολή του πεπτικού συστήματος συμβαίνει επίσης πολύ πρώιμα και η πρώτη εκδήλωση της είναι ο ειλεός από μηκόνιο που αφορά περίπου το 10% των νεογνών με ΚΙ [14]. Η υπολειπόμενη θρέψη και ανάπτυξη είναι επίσης ένα πολύ πρώιμο κλινικό χαρακτηριστικό [21]. Το σύνδρομο περιφερικής εντερικής απόφραξης (DIOS, Distal Intestinal Obstruction Syndrome), δηλ. η πλήρης ή ατελής απόφραξη της ειλεοκυψελικής περιοχής από συμπυκνωμένο κοπρανώδες υλικό, εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες [16]. Η σχετιζόμενη με την ΚΙ ηπατοπάθεια είναι μια όψιμη επιπλοκή που παρατηρείται συχνότερα στους ασθενείς με παγκρεατική ανεπάρκεια και ιστορικό ειλεού από μηκόνιο και περιλαμβάνει τη λιθίαση της χοληδόχου κύστης και του χοληδόχου πόρου, τη σκληρυντική χολαγγειίτιδα, την οζώδη αναγεννητική υπερπλασία, την εστιακή χολική κίρρωση και, τέλος, την ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης [16]. Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση παρατηρείται σε σημαντικό ποσοστό (30%) ενηλίκων με ΚΙ. Ακόμη, η κοιλιοκάκη, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και τα κακοήθη νεοπλάσματα του πεπτικού συστήματος φαίνεται πως απαντώνται με αυξημένες συχνότητες στους ασθενείς με ΚΙ [16].

Ο σχετιζόμενος με την ΚΙ σακχαρώδης διαβήτης διακρίνεται σαφώς από το σακχαρώδη διαβήτη των τύπων I και II. Αφορά το 50% των ενηλίκων ασθενών, ενώ είναι σπάνιος στα παιδιά και τους εφήβους. Οι ασθενείς με ΚΙ που αναπτύσσουν διαβήτη συνήθως έχουν επηρεασμένη αναπνευστική λειτουργία και υπολειπόμενη θρέψη [22].

Μια άλλη κλινική οντότητα που αναπτύσσεται σε μεγαλύτερες ηλικίες είναι η σχετιζόμενη με την ΚΙ οστεοπόρωση [15]. Μερικοί από τους παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνισή της είναι η υπολειπόμενη θρέψη, η δυσαπορρόφηση του ασβεστίου, οι ανεπάρκειες βιταμινών D και K λόγω δυσαπορρόφησης του λίπους, η καθυστέρηση της ανάπτυξης και της ήβης, ο υπογοναδισμός, η χρήση κορτικοειδών και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα [15].

Όπως προαναφέρθηκε, οι νεφροί προσβάλλονται και αυτοί από την ΚΙ με πολλαπλούς άμεσους και έμμεσους τρόπους [16].

Η κλινική εικόνα της νόσου περιγράφεται από το σκορ Shwachman το οποίο προκύπτει από το άθροισμα τεσσάρων επιμέρους βαθμολογήσεων: της γενικής κατάστασης, της κλινικής εξέτασης, της κατάστασης θρέψης και των ακτινολογικών ευρημάτων. Κάθε μία από αυτές τις εκδηλώσεις βαθμολογείται, ανάλογα με το βαθμό προσβολής, από 0 μέχρι 25. Η άριστη κλινική κατάσταση

αντιστοιχεί στο μέγιστο άθροισμα (σκορ=100). Σκορ μικρότερο του 40 αντιστοιχεί σε βαριά νόσο [23].

Γενικά, οι ασθενείς στους οποίους η διάγνωση της ΚΙ τέθηκε μετά την ενηλικίωση έχουν ηπιότερη νόσο και καλά διατηρημένη παγκρεατική λειτουργία σε σχέση με συνομήλικους ασθενείς στους οποίους η διάγνωση τέθηκε στην παιδική ηλικία [1,8]. Από την άλλη, οι ενήλικες ασθενείς με ΚΙ εμφανίζουν συχνότερα επιπλοκές από τη νόσο, μικροβιακή αντοχή στα αντιβιοτικά αλλά και τοξικότητα από αυτά, καρκίνο του παχέος εντέρου και ενδεχόμενως καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Η διάμεση επιβίωση των ασθενών είναι 38 έτη [24] και διαπιστώνεται τάση για περαιτέρω αύξηση [25]. Το προσδόκιμο επιβίωσης υπολογίζεται στα 50 έτη και άνω. Η εισαγωγή των νεότερων φαρμάκων στη θεραπεία της νόσου και η πρόωπη έναρξη θεραπείας από το πρώτο έτος της ζωής έχουν βελτιώσει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών [21].

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι οι θήλεις ασθενείς με ΚΙ παρουσιάζουν υψηλότερη θνητότητα και ταχύτερη λειτουργική επιδείνωση ακόμη και όταν η νόσος αντιμετωπίζεται πρώιμα και επιθετικά με τα νεότερα φάρμακα. Το κλινικο-επιδημιολογικό αυτό χαρακτηριστικό περιγράφεται συχνά ως «χάσμα των φύλων στην ΚΙ» (CF gender gap) [10,26]. Για την εξήγησή του έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι τα οιστρογόνα ευοδώνουν ορισμένες προφλεγμονώδεις διεργασίες που λαμβάνουν χώρα κατά την εξέλιξη του μονοπατιού IL23/IL17 και εμποδίζουν την φυσιολογική διακίνηση ιόντων και ύδατος διαμέσου των επιθηλίων των αεραγωγών με συνέπεια την επιδείνωση της φλεγμονής στο αναπνευστικό σύστημα [26] ενώ άλλοι ερευνητές επισημαίνουν το ρόλο διαφόρων ψυχοκοινωνικών παραγόντων όπως η καθυστέρηση στη διάγνωση που φαίνεται να αφορά περισσότερο τις θήλεις ασθενείς. Έχει επίσης προταθεί ότι η λειτουργική επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας των θηλέων ασθενών είναι μια συνέπεια της μειωμένης συνεισφοράς του διαφράγματος στις αναπνευστικές κινήσεις [2]. Σύμφωνα με άλλους ερευνητές, η διαφορά στην επιβίωση και το ρυθμό επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας μεταξύ των δύο φύλων αφορά δεν παρατηρείται στο υποσύνολο των ασθενών με ΚΙ στο οποίο η διάγνωση γίνεται στην ενήλικη ζωή [20].

Η συχνότερη αιτία θανάτου στους ασθενείς με κυστική ίνωση είναι η αναπνευστική ανεπάρκεια, απότοκος της προϊούσας προσβολής του αναπνευστικού συστήματος, ενώ ακολουθούν οι επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα [8].

5.1. Οι Παροξυσμοί

Όπως προαναφέρθηκε η ΚΙ έχει χρόνια προϊούσα πορεία αλλά και παροξυσμικό χαρακτήρα. Ως παροξυσμός στην ΚΙ ορίζεται η επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων που συνοδεύεται από πτώση της τιμής της FEV1 κατά ποσοστό $\geq 10\%$, ανεξάρτητα από την παρουσία ακτινολογικών ευρημάτων [1]. Οι παροξυσμοί των αναπνευστικών συμπτωμάτων της ΚΙ οφείλονται σε λοιμώξεις και

για το λόγο αυτό προλαμβάνονται και αντιμετωπίζονται με αντιβιοτικά και βλεννολυτικά φάρμακα (DNase). Η κλινική σημασία των συχνών παροξυσμών οφείλεται στο ότι προκαλούν ταχεία επιδείνωση της λειτουργικής ικανότητας και της πρόγνωσης της νόσου [8].

5.2. ΚΙ και αναπνευστικό σύστημα

5.2.1. Λοιμώξεις του αναπνευστικού

Το μικροβιολογικό προφίλ της νόσου εξελίσσεται παράλληλα με τις δομικές αλλοιώσεις των βρόγχων: η χρόνια λοίμωξη των βρόγχων από διάφορους ιούς, το *Staphylococcus aureus* και το *Haemophilus influenzae* υφίσταται ήδη από την παιδική ηλικία και οδηγεί στην έναρξη του σχηματισμού βρογχεκτασιών. Από την τρίτη δεκαετία της ζωής και εξής διάφορα Gram αρνητικά βακτήρια όπως η *Pseudomonas aeruginosa*, η *Stenotrophomonas maltophilia* και η *Burkholderia cepacia* [8] αλλά και περιβαλλοντικής προέλευσης μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια (*Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium avium-intracellulare* αντικαθιστούν τα προηγούμενα μικρόβια στις εκτεταμένες πλέον βρογχεκτασίες [8]. Κατά τη χρονική αυτή περίοδο εμφανίζεται και η αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση (ABPA). Υπάρχουν πλέον αρκετά ισχυρές αποδείξεις ότι οι μικροοργανισμοί που ευθύνονται για τις λοιμώξεις στην ΚΙ μεταδίδονται μεταξύ των ασθενών με ΚΙ [8]. Η τακτική, ανά τρίμηνο, μικροβιολογική εξέταση των βρογχικών εκκρίσεων είναι απαραίτητη για την έγκαιρη διάγνωση της μικροβιακής αντοχής και τη στοχευμένη χορήγηση αντιβιοτικών. Η στοχευμένη αντιβιοτική θεραπεία των λοιμώξεων πρέπει να διαρκεί δύο εβδομάδες [1].

5.2.2. Η επίδραση της νόσου στην αναπνευστική λειτουργία.

Οι λειτουργικές διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος συνοψίζονται στην ελάττωση των εκπνευστικών ροών, στην ανάπτυξη υποξυγοναιμίας διαμέσου πολλαπλών μηχανισμών και στο αυξημένο έργο της αναπνοής [2]

Η παθολογική διεργασία στην ΚΙ αφορά αρχικά τους μικρούς αεραγωγούς και έχει βρεθεί ότι η εμφάνιση πρώιμων βλαβών στους αεραγωγούς σχετίζεται με την παρουσία μεταλλάξεων των I-III κατηγοριών [27]. Η αναπνευστική λειτουργία αρχίζει να εκπίπτει ήδη κατά τη βρεφική ηλικία και μετά από μια περίοδο σταθερότητας στην παιδική ηλικία παρουσιάζει νέα επιδείνωση με την είσοδο στην εφηβεία, ενώ από την ενηλικίωση και μετά συνεχίζει να φθίνει αν και με βραδύτερο ρυθμό. Η πρώτη παράμετρος της σπιρομέτρησης που παρουσιάζει πτώση είναι η μέση εκπνευστική ροή στο 25-75% της δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας (Forced Expiratory Flows 25-75%, FEF25-75%) και ακολουθεί, με γραμμικό ρυθμό μεταβολής ως προς την ηλικία, ο βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in 1 sec, FEV1) και η αναλογία αυτού προς τη δυναμική ζωτική χωρητικότητα (Forced Vital Capacity, FVC), (FEV1/FVC). Καθώς η νόσος

εξελίσσεται η τιμή της FVC μειώνεται και αυτή ενώ, αντίθετα, αυξάνει ο υπολειπόμενος όγκος αέρα (Residual Volume, RV) και η αναλογία του υπολειπόμενου όγκου προς την ολική ζωτική χωρητικότητα (Total Lung Capacity, TLC), (RV/TLC), οδηγώντας έτσι σε παγίδευση αέρα [2]. Οι παράγοντες που επηρεάζουν το ρυθμό μεταβολής της FEV1 με την πάροδο της ηλικίας είναι η λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa*, η κατάσταση της παγκρεατικής λειτουργίας και το φύλο του ασθενούς. Στη μελέτη των Welsh et al σε εφήβους με ΚΙ βρέθηκε ότι ο γονότυπος, η πρόοδος της ηλικίας, η λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* και ο μεγάλος αριθμός νοσηλειών σχετίζονται με υψηλότερο ρυθμό απώλειας της αναπνευστικής λειτουργίας [28].

Ο δείκτης πνευμονικής κάθαρσης (Lung Clearance Index, LCI) είναι πιο ευαίσθητος από τον FEV1 για τη διάγνωση και παρακολούθηση της προσβολής του αναπνευστικού στην ΚΙ, αφού μεταβάλλεται πιο νωρίς στην πορεία της νόσου και αντανάκλα τη λειτουργία των μικρών αεραγωγών που είναι εξάλλου οι πρώτοι που επηρεάζονται [2,20]. Η μέτρηση του LCI πραγματοποιείται είτε με την τεχνική της εισπνοής αδρανούς αερίου (He ή SF6) είτε με την τεχνική της έκπλυσης του αζώτου μετά από εισπνοή καθαρού οξυγόνου (FiO₂=100%). Και στις δύο περιπτώσεις, ο δείκτης υπολογίζεται ως το πηλίκο του συνολικού εκπνεόμενου όγκου αέρα κατά τη φάση έκπλυσης του αδρανούς αερίου - δείκτη προς τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (Functional Residual Capacity, FRC), αντιπροσωπεύει δηλαδή τον αριθμό των FRC που χρειάζονται για να εκπλυθεί το αέριο - δείκτης και για να μειωθεί η συγκέντρωση του αδρανούς αερίου στο 1/40 της αρχικής της τιμής [30]. Όσο μεγαλύτερος είναι ο LCI τόσο περισσότερες FRC θα χρειαστούν για την έκπλυση και τόσο μεγαλύτερη είναι η ανομοιογένεια αερισμού. Η εξέταση επαναλαμβάνεται τρεις φορές και λαμβάνεται η μέση τιμή από τις τρεις προσπάθειες [29]. Παρά τα θεωρητικά του πλεονεκτήματα, ο LCI δεν έχει ακόμη ευρεία εφαρμογή στο λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής.

Η υποξυγοναιμία στην ΚΙ έχει πολλαπλή αιτιολογία και οφείλεται στην παρουσία όλων των γνωστών παθοφυσιολογικών διαταραχών: στην αύξηση του αερισμού του νεκρού χώρου, στην αύξηση της φλεβικής πρόσμιξης (venous admixture), στις διαταραχές των σχέσεων αερισμού - αιμάτωσης, στον κυψελιδικό υποαερισμό και στην ενδοπνευμονική παράκαμψη (shunt). Η αιτιολογία του αυξημένου έργου αναπνοής είναι επίσης πολυπαραγοντική: αυξημένες αντιστάσεις των αεραγωγών, μειωμένη πνευμονική ενδοτικότητα, παγίδευση αέρα (air trapping) και επακόλουθη δυναμική υπερδιάταση (dynamic hyperinflation).

Η λειτουργική εκτίμηση της αναπνοής και η παρακολούθηση της ΚΙ γίνεται με διαφορετικό τρόπο στα παιδιά και στους ενήλικες.

Εκτίμηση αναπνευστικής λειτουργίας στα παιδιά

Η πρόωμη έναρξη των λειτουργικών διαταραχών της αναπνοής στην ΚΙ επιβάλλει τη χρησιμοποίηση μεθόδων για την πρόωμη διάγνωση και αξιολόγηση των διαταραχών αυτών. Λαμβάνοντας υπόψη το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο που κυριαρχείται από τη στένωση των αεραγωγών και την παγίδευση

αέρα αλλά και την περιορισμένη ικανότητα των νηπίων και των παιδιών για την εκτέλεση μιας δυναμικής εκπνοής, η εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας σ' αυτές τις ηλικίες θα πρέπει να γίνεται με δοκιμασίες που εκτιμούν τη βατότητα των αεραγωγών και την ανομοιογένεια του αερισμού, ενώ συγχρόνως δεν απαιτούν ιδιαίτερη δεξιότητα ή συνεργασία για να διενεργηθούν [30]. Η βατότητα των αεραγωγών εκτιμάται με τη σπιρομέτρηση είτε αυτή γίνεται ενεργητικά και πλην όμως αξιόπιστα από το παιδί, είτε με την εφαρμογή θετικής πίεσης για πρόκληση πλήρους εκπνοής ως το επίπεδο του υπολειπόμενου όγκου στο αναισθητοποιημένο παιδί (RVRTC, raised-volume rapid-thoracoabdominal compression technique). Η ανομοιογένεια του αερισμού εκτιμάται με τις προαναφερθείσες μεθόδους έκπλυσης αδρανούς αερίου. Οι δοκιμασίες αυτές αποβαίνουν παθολογικές ακόμη και σε ασυμπτωματικά παιδιά που βρίσκονται στα πρώτα στάδια της νόσου [31]. Ειδικότερα, ο LCI βρίσκεται αυξημένος στα παιδιά με ΚΙ ακόμη κι αν η σπιρομέτρηση είναι φυσιολογική. Ο δείκτης αυτός φαίνεται να είναι περισσότερο ευαίσθητος από το δείκτη FEV1 στην ανίχνευση της νόσου των μικρών αεραγωγών και είναι πολύ συχνά αυξημένος στα παιδιά αλλά λιγότερο συχνά στα νήπια με ΚΙ. Θα μπορούσε επίσης να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την παρακολούθηση των παροξυσμών καθώς οι τιμές του αυξάνουν στη λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* και μειώνονται μετά τη χορήγηση ενδοφλέβιας αντιβιοτικής αγωγής. Άλλες μέθοδοι που έχουν θέση στη λειτουργική εκτίμηση των παιδιών με ΚΙ είναι η πληθυσμογραφία, η μέτρηση των αντιστάσεων των αεραγωγών [30] και η μέθοδος ελέγχου της αναπνευστικής λειτουργίας με τη χρήση ταλαντώσεων ακουστικών κυμάτων (FOT, Forced Oscillation Technique) [32]. Οι μέθοδοι αυτές έχουν μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον αλλά δε βρίσκουν συστηματικές ή εκτεταμένες κλινικές εφαρμογές.

Εκτίμηση αναπνευστικής λειτουργίας στους ενήλικες

Από την άποψη του αναπνευστικού λειτουργικού ελέγχου, η ΚΙ στους ενήλικες χαρακτηρίζεται από μείωση της FEV1 και λιγότερο της FVC, με αποτέλεσμα να αναπτύσσεται ένα αποφρακτικό πρότυπο διαταραχής. Οι πνευμονικοί όγκοι και η ενδοτικότητα του πνεύμονα παρουσιάζουν επίσης μείωση ενώ οι αντιστάσεις των αεραγωγών είναι αυξημένες. Η διαχυτική ικανότητα του πνευμονικού παρεγχύματος παραμένει φυσιολογική ακόμη και στην προχωρημένη νόσο και η ανομοιογένεια του αερισμού που διαπιστώνεται με την αύξηση του LCI και παρατηρείται ήδη από την παιδική ηλικία γίνεται εντονότερη στους ενήλικες. Η αξία της σπιρομέτρησης έγκειται στο ότι ο FEV1 μπορεί να μετρηθεί και να επαναληφθεί εύκολα, να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης εκτίμησης της βαρύτητας της νόσου και των παροξυσμών της, να βοηθήσει στη λήψη απόφασης για μεταμόσχευση και να χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Ο FEV1 παραμένει ωστόσο ανεπηρέαστος από τη στένωση και την απόφραξη των μικρών αεραγωγών, ειδικά στα πρώιμα στάδια της νόσου και αυτό μειώνει την αξία του για την πρώιμη διάγνωση των λειτουργικών διαταραχών [32]. Όπως υπαγορεύεται από την παθοφυσιολογική εξέλιξη της νόσου, η ανομοιογένεια του αερισμού είναι πιο εκσεσημασμένη στους ενήλικες από ότι στα παιδιά και η δοκιμασία μέτρησης του

LCI διαρκεί πολύ περισσότερο χρόνο σε αυτούς και μάλιστα κατ' αναλογία με τη βαρύτητα της νόσου και την ελάττωση της FEV1. Συνεπώς, η μέτρηση του LCI έχει καλύτερη πρακτική εφαρμογή σε ενήλικες με ΚΙ και σχετικά διατηρημένη αναπνευστική λειτουργία (FEV1 >60%) [32].

Περιορισμός ροής κατά την άσκηση και δυναμική υπερδιάταση

Ο περιορισμός των εκπνευστικών ροών και η ανάπτυξη δυναμικής υπερδιάτασης κατά την άσκηση ευθύνονται σε σημαντικό βαθμό για τη δύσπνοια και τη μειωμένη ικανότητα παραγωγής έργου και, ως εκ τούτου, έχουν ιδιαίτερη σημασία στην παθοφυσιολογία της άσκησης στην ΚΙ. Ο περιορισμός των εκπνευστικών ροών αποδεικνύεται από την ελάττωση της τιμής της FEV1 μετά την άσκηση. Η δυναμική υπερδιάταση ορίζεται ως η αύξηση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC, functional residual capacity) και οφείλεται στην παγίδευση αέρα που δεν μπορεί να εκπνευστεί λόγω της σημαντικής στένωσης των αεραγωγών σε συνθήκες αυξημένης αναπνευστικής συχνότητας και αυξημένων απαιτήσεων για αερισμό. Λόγω της εγγενούς δυσκολίας στη μέτρηση της δυναμικής υπερδιάτασης που επιτείνεται στις συνθήκες μιας δοκιμασίας άσκησης, συχνά η παράμετρος αυτή εκτιμάται έμμεσα με τη μέτρηση της εισπνευστικής χωρητικότητας (IC, inspiratory capacity), μιας και τα δύο αυτά μεγέθη βρίσκονται κατοπτρικά τοποθετημένα στις δύο πλευρές του σημείου της ήρεμης εκπνοής. Έχει βρεθεί ότι το μέγιστο επίπεδο άσκησης μιας δοκιμασίας ΚΑΔΚ επάγει τον περιορισμό της εκπνευστικής ροής στην ΚΙ και το φαινόμενο αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από την τραυματική επίδραση που έχει η υψηλή ροή αέρα στους φλεγμαίνοντες αεραγωγούς των ασθενών κατά το μέγιστο αερισμό καθώς και από τη δυναμική υπερδιάταση λόγω παγίδευσης αέρα. Αντίθετα, η διαλειμματική άσκηση (μια μορφή άσκησης κατά την οποία περίοδοι άσκησης πολύ υψηλής έντασης εναλλάσσονται με περιόδους άσκησης ήπιας έντασης ή απουσίας άσκησης) δε φαίνεται να οδηγεί σε περιορισμό της ροής [33]. Ακόμη, μια αναδρομική μελέτη 109 ενηλίκων με ΚΙ και FEV1>30% έδειξε ότι σημαντικό ποσοστό αυτών (58%) ανέπτυξαν δυναμική υπερδιάταση κατά τη μέγιστη δοκιμασία κόπωσης. Αυτή η δυναμική υπερδιάταση βρέθηκε ότι αφορούσε ασθενείς με περιορισμένη αναπνευστική λειτουργία, μειωμένη ικανότητα για άσκηση και υψηλότερα σκορ δύσπνοιας στη μέγιστη κόπωση [34].

5.3. ΚΙ και καρδιακή λειτουργία

Κατά κανόνα, η καρδιακή λειτουργία παραμένει φυσιολογική στους ασθενείς με ΚΙ όσο η πνευμονική νόσος παραμένει ήπια έως μέτρια. Παρομοίως, η καρδιαγγειακή ανταπόκριση στην άσκηση ακολουθεί, ως επί το πλείστον, επιτυχώς το φυσιολογικό πρότυπο για την απαραίτητη αύξηση της καρδιακής παροχής, επιτυγχάνοντας ωστόσο την προβλεπόμενη καρδιακή παροχή κυρίως με αύξηση της καρδιακής συχνότητας δεδομένης μιας σχετικής μείωσης της καρδιακής παροχής. Το συγκεκριμένο σχήμα καρδιαγγειακής ανταπόκρισης οφείλεται στη συχνά κακή φυσική κατάσταση των ασθενών με ΚΙ που περιορίζει την δυνατότητα αύξησης του όγκου παλμού, στη μειωμένη μάζα και τη συνακόλουθα περιορισμένη αγγειακή κοίτη των σκελετικών μυών που αυξάνει τις περιφερικές

αγγειακές αντιστάσεις καθώς και στην υπολειπόμενη θρέψη που επηρεάζει τη λειτουργική ικανότητα του καρδιακού μυός.

Καθώς η νόσος εξελίσσεται, η καρδιακή λειτουργία στην ΚΙ μπορεί να επιβαρυνθεί τόσο δευτεροπαθώς από την επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας όσο και πρωτοπαθώς από την άμεση προσβολή του μυοκαρδίου. Η επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας επιδρά με πολλαπλό τρόπο: η υποξυγοναιμία οδηγεί σε πνευμονική υπέρταση και τελικά σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, η διατεταμένη δεξιά κοιλία μπορεί να επηρεάσει περαιτέρω τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας καθώς εισχωρεί στο εσωτερικό αυτής και η δυναμική υπερδιάταση μειώνει τη φλεβική επαναφορά και ελαττώνει την καρδιακή παροχή. Η άμεση προσβολή του μυοκαρδίου οφείλεται στη μυοκαρδιακή ίνωση που είναι αποτέλεσμα της χρόνιας φλεγμονής, του σχετιζόμενου με την ΚΙ σακχαρώδη διαβήτη, των υψηλών επιπέδων αλδοστερόνης και αγγιοτενσίνης II και των μεταλλάξεων που προκαλούν την ΚΙ [2]. Αυτή η άμεση μυοκαρδιακή βλάβη ενδεχομένως εξηγεί ορισμένες πολύ πρώιμες διαταραχές της αριστερής κοιλίας που διαπιστώνονται υπερηχογραφικά με την μελέτη της επιμήκους τοιχωματικής τάσης και της παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας ακόμη κι όταν τα τυπικά λειτουργικά χαρακτηριστικά της αριστερής κοιλίας παραμένουν ανεπηρέαστα, δηλ, το κλάσμα εξώθησης διατηρείται φυσιολογικό [35].

5.4. ΚΙ και γαστρεντερικό σύστημα

5.4.1. Η επίδραση της νόσου στην πεπτική λειτουργία

Η ΚΙ προσβάλλει τόσο τα εξωκρινή όργανα του γαστρεντερικού συστήματος όσο το γαστρεντερικό σωλήνα και μπορεί να επηρεάσει καθοριστικά τις λειτουργίες τους. Η χρόνια αποφρακτική παγκρεατίτιδα μπορεί να εξελιχθεί σε παγκρεατική ανεπάρκεια με μεγάλη μείωση της παραγωγής των παγκρεατικών ενζύμων και σημαντικές επιπτώσεις στην πέψη [8]. Ακόμη, η εκτεταμένη ίνωση που επιπλέκει την παγκρεατίτιδα καταστρέφει τα β-κύτταρα του παγκρέατος και οδηγεί στην ανάπτυξη του σχετιζόμενου με την ΚΙ σακχαρώδους διαβήτη. Η προσβολή του ήπατος είναι δυνατό να οδηγήσει σε διαταραχή των ηπατικών λειτουργικών δοκιμασιών, επηρεασμένη έκκριση και λειτουργία της χολής, χολική κίρρωση [8]. Το σύνδρομο της περιφερικής εντερικής απόφραξης (DIOS, Distal Intestinal Obstruction Syndrome) στη χρόνια μορφή του χαρακτηρίζεται από ανορεξία, μετεωρισμό και απώλεια βάρους [14]. Τέλος, οι παχύρρευστες και κολλώδεις εκκρίσεις του εντερικού βλεννογόνου, οι διαταραχές της κινητικότητας του εντέρου και η χρόνια χρήση αντιβιοτικών οδηγούν στην υπερβολική ανάπτυξη διαφόρων ειδών βακτηρίων του λεπτού εντέρου, τα τοξικά παραπροϊόντα των οποίων επιδεινώνουν περαιτέρω τη δυσασπορόφηση και την υποθρεψία [14].

5.4.2. Η επίδραση της νόσου στη θρέψη

Όπως συνάγεται εύκολα από τα παραπάνω, η ΚΙ μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη θρέψη και αυτό οδηγεί σε αναστολή της ανάπτυξης, γνωσιακή δυσλειτουργία αλλά και σε ταχύτερη έκπτωση της

αναπνευστικής λειτουργίας [14]. Ωστόσο, η επηρεασμένη θρέψη δεν είναι ο κανόνας. Σε μια ελληνική μελέτη που εξέτασε τους 68 ασθενείς ενός κέντρου ΚΙ διαπιστώθηκε ότι το 22,1% αυτών είχαν κακή θρεπτική κατάσταση αλλά το 13,2% ήταν υπέρβαροι ή/και παχύσαρκοι. Η τελευταία αυτή ομάδα ασθενών χαρακτηρίζονταν από σημαντικά υψηλότερη FEV1%, καλύτερη παγκρεατική λειτουργία, μικρότερη συχνότητα σχετιζόμενου με την ΚΙ σακχαρώδους διαβήτη και ηπατοπάθειας και χαμηλότερα ποσοστά αποικισμού από *Pseudomonas aeruginosa* [36]. Συνοπτικά, η μειωμένη θρέψη που παρατηρείται στην ΚΙ οφείλεται στη δυσασπορρόφηση που προκαλεί η παγκρεατική ανεπάρκεια, στην οξינוποίηση του δωδεκαδακτυλικού pH, στις διαταραχές της κινητικότητας του εντέρου και στις διαταραχές της μεταφοράς ιόντων και χολικών οξέων από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου [14]. Από την άλλη, στην ΚΙ ο ρυθμός μεταβολισμού είναι ενίοτε αυξημένος, κυρίως λόγω της χρόνιας φλεγμονής και του αυξημένου έργου αναπνοής. Επομένως, απαιτείται προσεκτική διατροφική και φαρμακευτική υποστήριξη ώστε να διατηρείται η θρέψη σε ικανοποιητικό επίπεδο [8].

5.5. Η μυϊκή λειτουργία στην ΚΙ

Η συμπεριφορά του μυϊκού ιστού ως προς τον κάματο σε ασθενείς με ΚΙ και ήπια έως μέτρια πνευμονική νόσο φαίνεται πως διατηρείται φυσιολογική, ενώ η μειωμένη μυϊκή συσταλτικότητα που παρατηρείται οφείλεται μάλλον στη μειωμένη μυϊκή μάζα παρά στα ποιοτικά χαρακτηριστικά του μυϊκού ιστού. Στο επίπεδο της παθοφυσιολογίας, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι αυτή η μειωμένη μυϊκή μάζα στην ΚΙ ενδέχεται να προέρχεται άμεσα από την παθολογική δράση της CFTR στο μυϊκό ιστό και όχι μόνο έμμεσα λόγω της μειωμένης φυσικής δραστηριότητας [2]. Έχουν μάλιστα διαπιστωθεί διαταραχές τόσο στον αερόβιο όσο και στον αναερόβιο μεταβολισμό των ασθενών με ΚΙ, χαμηλή αναλογία ATP/PCr (τριφωσφορική αδενοσίνη / φωσφοκρεατίνη), ασθενέστερη οξינוποίηση του pH κατά την αναερόβια άσκηση και βραδύτερη αναπλήρωση της φωσφοκρεατίνης μετά την άσκηση. Οι έμμεσες επιδράσεις στη λειτουργία των σκελετικών μυών στην ΚΙ οφείλονται στην ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα, στην αρτηριακή υποξυγοναιμία λόγω της πνευμονικής προσβολής, στα χαμηλά επίπεδα των ανδρογόνων και στη δράση φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της νόσου [2]. Η επηρεασμένη μυϊκή λειτουργία αποκτά έντονο κλινικό ενδιαφέρον καθώς είναι ένας από τους παράγοντες που μειώνουν την ικανότητα για άσκηση στους ασθενείς με ΚΙ.

Οι αναπνευστικοί μύες στην ΚΙ

Ειδικότερα για τους αναπνευστικούς μυς, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν η λειτουργία των αναπνευστικών μυών είναι φυσιολογική ή και καλύτερη από την αναμενόμενη, ενδεχομένως λόγω της συνεχούς «εξάσκησης» στην οποία υποβάλλει τους μυς αυτούς το αυξημένο αναπνευστικό έργο και ο βήχας. Ωστόσο, η εκγύμναση των εισπνευστικών μυών δε φαίνεται να βελτιώνει την ικανότητα για άσκηση, τη δύσπνοια ή την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΚΙ [37].

5.6. ΚΙ, φυσική δραστηριότητα και ικανότητα για άσκηση

Η φυσική δραστηριότητα των ασθενών με ΚΙ φαίνεται να είναι μειωμένη σε όλες τις ηλικιακές ομάδες [2]. Έχει βρεθεί ότι τα παιδιά με ΚΙ που έχουν έντονη φυσική δραστηριότητα έχουν χαμηλότερο ρυθμό μείωσης της FEV1. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς που έχουν έντονη φυσική δραστηριότητα έχουν και αυξημένη ικανότητα για άσκηση κι αυτό επιτυγχάνεται μέσω της βελτίωσης της μυϊκής λειτουργίας και απόδοσης και ενδεχομένως στα παιδιά, μέσω της βελτίωσης της λειτουργίας των αναπνευστικών μυών. Οι συνηθέστεροι τρόποι μέτρησης της φυσικής δραστηριότητας είναι η χρήση βηματόμετρων ή επιταχυνσιόμετρων και η χρήση ερωτηματολογίων [2].

Η ικανότητα για άσκηση εκτιμάται με την ΚΑΔΚ. Στην ΚΙ η ικανότητα για άσκηση είναι περιορισμένη και αυτό οφείλεται στις παθολογικές αποκρίσεις του αναπνευστικού συστήματος, της καρδιακής λειτουργίας, των σκελετικών μυών και στο χαμηλό επίπεδο φυσικής δραστηριότητας των ασθενών [2].

Η σημασία της ικανότητας για άσκηση στην ΚΙ έγκειται στην προγνωστική της αξία και στη σχέση της με την ποιότητα της ζωής των ασθενών.

Γενικά, η ικανότητα για άσκηση των ασθενών με ΚΙ δεν προβλέπεται ικανοποιητικά από το συνήθη λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής, δηλ, από το συχνότερα χρησιμοποιούμενο δείκτη αυτής, την τιμή FEV1 ενώ άλλες φυσιολογικές παράμετροι όπως η εκτίμηση της υπερδιάταξη φαίνεται να έχουν καλύτερη προβλεπτική αξία [38].

5.7. Ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις της ΚΙ

Πέρα από τις σημαντικές επιπτώσεις της στην προσωπική υγεία και περίθαλψη, η ΚΙ επηρεάζει σημαντικά τις ενδοοικογενειακές και διαπροσωπικές σχέσεις καθώς και τις εκπαιδευτικές και επαγγελματικές προοπτικές των πασχόντων. Το άγχος, η κατάθλιψη αλλά και η δυσκολία τήρησης των πολύπλοκων και απαιτητικών θεραπευτικών προγραμμάτων είναι συχνά προβλήματα των ασθενών με ΚΙ. Για την αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων οι ασθενείς μπορούν να αντλήσουν βοήθεια από τη συμμετοχή σε υποστηρικτικές ομάδες, την ψυχοθεραπεία και τις σχετικές φαρμακευτικές αγωγές [8].

Τέλος, η ποιότητα ζωής των ασθενών με ΚΙ φαίνεται να καθορίζεται σε σημαντικό βαθμό και από την ικανότητά τους για άσκηση [2].

5.8. Ευρήματα της ΚΑΔΚ στην ΚΙ

Η ΚΑΔΚ είναι μια μέθοδος εκτίμησης της λειτουργίας του καρδιαγγειακού, του αναπνευστικού και του μυοσκελετικού συστήματος και από τα ευρήματά της μπορούμε να εξάγουμε συμπεράσματα για κάθε ένα από τα συστήματα αυτά αλλά και να εκτιμήσουμε την αλληλεπίδρασή τους και τη

συνδυαστική επίδρασή τους στη λειτουργική ικανότητα ενός ατόμου. Μια τεχνικώς άρτια καρδιοαναπνευστική δοκιμασία μέγιστης κόπωσης στοχεύει στο να δείξει αν η ικανότητα για άσκηση είναι φυσιολογική ή παθολογική και να εντοπιστούν εκείνοι οι παράγοντες που την υποβαθμίζουν εφόσον είναι παθολογική [38]. Η ικανότητα για άσκηση εκτιμάται από τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου που επιτυγχάνεται και το μέγιστο έργο που παράγεται σε μία καρδιοαναπνευστική δοκιμασία μέγιστης κόπωσης [39]. Η προγνωστική αξία της ΚΑΔΚ στην ΚΙ είναι καλά τεκμηριωμένη [39] και αναδεικνύεται από το γεγονός ότι η διαπίστωση τιμών $VO_{2peak} < 32 \text{ml/kg/min}$ συνδέεται με σημαντική πτώση της 7ετούς επιβίωσης [38]. Πέρα από την προγνωστική της αξία, η ΚΑΔΚ στην ΚΙ παρέχει τη δυνατότητα εκτίμησης της ικανότητας για άσκηση και ανίχνευσης συμβαμάτων που οφείλονται στην άσκηση και συμβαίνουν κατά τη διάρκειά της (πχ αρρυθμίες), κατάρτισης προγραμμάτων άσκησης για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου αλλά και για το σύνολο των ασθενών με ΚΙ και παρακολούθησης των αποτελεσμάτων των προγραμμάτων αυτών και, τέλος, επιλογής των υποψηφίων για μεταμόσχευση ασθενών [3,38]. Για τους παραπάνω λόγους, συστήνεται σε όλους τους ασθενείς με ΚΙ η διενέργεια ΚΑΔΚ [3].

Τα πρωτόκολλα που προτείνονται για τη διενέργεια ΚΑΔΚ σε ασθενείς με ΚΙ είναι πρωτίστως το πρωτόκολλο Godfrey σε κυκλοεργόμετρο και δευτερευόντως το πρωτόκολλο Bruce σε διάδρομο.

Ο αλγόριθμος ερμηνείας της ΚΑΔΚ στην ΚΙ αρχίζει με τη σύγκριση της τιμής της VO_{2peak} που μετρήθηκε σε μια τεχνικώς άρτια καρδιοαναπνευστική δοκιμασία μέγιστης κόπωσης με την προβλεπόμενη τιμή. Εύρεση τιμής VO_{2peak} μικρότερης του 80% της προβλεπόμενης θεωρείται παθολογική και βεβαιώνει ότι η ικανότητα του ασθενούς για άσκηση είναι ελαττωμένη. Ο αναερόβιος ουδός συχνά επιτυγχάνεται σε επίπεδα κατανάλωσης οξυγόνου $< 50\%$ και αυτό αποδίδεται στην υπολειπόμενη φυσική κατάσταση των ασθενών λόγω της περιορισμένης τους φυσικής δραστηριότητας.

Επιπλέον, η ΚΑΔΚ σε ασθενείς με ΚΙ δείχνει ότι ο κατά λεπτό αερισμός (VE) που απαιτείται για δεδομένη κατανάλωση οξυγόνου (VO_2) και δεδομένη παραγωγή διοξειδίου (VCO_2) (αναπνευστικό ισοδύναμο για το CO_2) είναι μεγαλύτερος από τον αναμενόμενο και ο μέγιστος αερισμός (VE_{max}) επιτυγχάνεται σε χαμηλότερα επίπεδα παραγόμενου έργου και κατανάλωσης οξυγόνου. Αποτέλεσμα των παραπάνω διαταραχών είναι η μείωση της αναπνευστικής εφεδρείας, εφόσον κατά τη μέγιστη άσκηση ο μέγιστος αερισμός του ασθενούς πλησιάζει πολύ στο μέγιστο εθελούσιο αερισμό (MVV, maximal voluntary ventilation). Άλλα ευρήματα είναι η αύξηση του νεκρού χώρου σε σχέση με τον αναπνεύσιμο όγκο αέρα και η ελάττωση της εισπνευστικής χωρητικότητας λόγω δυναμικής υπερδιάτασης. Τα φαινόμενα αυτά είναι τόσο εντονότερα όσο πιο επηρεασμένη είναι η αναπνευστική λειτουργία [32,38]. Η υποξυγοναιμία στην ΚΑΔΚ είναι εύρημα της προχωρημένης νόσου. Συμπερασματικά, το κύριο αίτιο μείωσης της ικανότητας για άσκηση στους ασθενείς με ήπια νόσο

είναι η κακή φυσική κατάσταση ενώ καθώς η νόσος επιδεινώνεται το κύριο αίτιο είναι η διαταραχή της αναπνευστικής φυσιολογίας [3,32].

5.8.1. Η κινητική του οξυγόνου.

Είναι αποδεδειγμένο ότι ο ρυθμός ελάττωσης της κατανάλωσης οξυγόνου μετά το τέλος της άσκησης είναι ελαττωμένος σε ασθενείς με ΚΙ σε σχέση με τους υγιείς. Η ελάττωση αυτή διαπιστώθηκε τόσο κατά τη φάση αποκατάστασης μετά από μια δοκιμασία μέγιστης κόπωσης [40] όσο και σε δοκιμασίες σταθερού έργου [41] και φαίνεται πως αντανακλά τη βραδύτερη αποκατάσταση των ενεργειακών αποθεμάτων των σκελετικών μυών αλλά και τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας της νόσου [40,41]. Σε ενήλικες με ΚΙ βρέθηκε ότι η χρονική σταθερά τ σε άσκηση σταθερού έργου, η οποία αντανακλά τον αερόβιο μεταβολισμό των σκελετικών μυών, είναι τόσο μεγαλύτερη όσο βαρύτερη είναι η κλινική εικόνα και η ένταση των συμπτωμάτων (χαμηλό Schwachman score), μια σχέση που υποσημαίνει την υποβάθμιση της αερόβιας ικανότητας του μυϊκού ιστού ή/και τη μείωση της παροχής οξυγόνου σε αυτόν στη βαριά νόσο. Επίσης, η κινητική του οξυγόνου στην πρόιμη φάση της αποκατάστασης μετά από μια μέγιστη άσκηση είναι δηλωτική της επηρεασμένης αερόβιας ικανότητας του μυός

5.8.2. Το πρωτόκολλο Godfrey

Το πρωτόκολλο Godfrey προτείνεται για τη διενέργεια ΚΑΔΚ σε παιδιά ηλικίας ≥ 10 ετών και ενήλικες με ΚΙ. Η δοκιμασία διενεργείται με κυκλοεργόμετρο και συνεχώς αυξανόμενο έργο ενώ τόσο το έργο έναρξης όσο και ο ρυθμός αύξησης του έργου υπολογίζονται με βάση το ύψος του ασθενούς [3].

5.8.3. Δοκιμασίες υπομέγιστης κόπωσης

Στις μεθόδους αυτές συγκαταλέγονται οι δοκιμασίες πεδίου και τα πρωτόκολλα σταθερού έργου. Οι δοκιμασίες υπομέγιστης κόπωσης φιλοδοξούν να επιτρέψουν μια ικανοποιητική εκτίμηση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου, ώστε να τύχουν πρακτικής εφαρμογής στην εκτίμηση και παρακολούθηση των ασθενών. Το κύριο πλεονέκτημα των δοκιμασιών αυτών είναι ότι μπορούν να διενεργηθούν με μεγαλύτερη άνεση, ευκολία και ασφάλεια, αφού ο ασθενής δεν απαιτείται να φτάσει στο επίπεδο της μέγιστης κόπωσης. Επιπλέον, οι δοκιμασίες πεδίου δεν απαιτούν ειδικό και ακριβό εξοπλισμό όπως η ΚΑΔΚ. Με βάση τα παραπάνω, οι δοκιμασίες υπομέγιστης κόπωσης θα μπορούσαν να είναι κατάλληλες για την εξέταση επιβαρυσμένων ασθενών ή για την εκτίμηση της ικανότητας για άσκηση σε λιγότερο εξοπλισμένα εργαστήρια. Ωστόσο, οι δοκιμασίες αυτές δεν μπορούν να καταδείξουν το αίτιο ή το σύστημα που ευθύνεται για τη μειωμένη ικανότητα για άσκηση [3].

Οι δοκιμασίες πεδίου δεν οδηγούν σε μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου και συνεπώς έχουν περιορισμένη διαγνωστική αξία για την εκτίμηση της ικανότητας για άσκηση. Επιπλέον, η ευαισθησία τους είναι ακόμη μικρότερη στους ασθενείς με ήπια νόσο και μικρή διαταραχή της φυσιολογίας [3]. Οι σημαντικότερες δοκιμασίες πεδίου για παιδιά με ΚΙ είναι η εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης (6MWT,

six minute walk test), η τρίλεπτη δοκιμασία βαθμίδων (3MST, 3min step test), η τροποποιημένη δοκιμασία φυσικής κατάστασης του Μονάχου (mMFT, modified Munich fitness test) και οι παλίνδρομες δοκιμασίες βάρδισης 10 και 20 λεπτών (shuttle tests). Η εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης χρησιμοποιείται συχνά στην παρακολούθηση των ασθενών με ΚΙ που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση πνευμόνων [3]. Στα παιδιά με ΚΙ, η απόσταση βάρδισης στις παλίνδρομες δοκιμασίες φαίνεται πως έχει υψηλή συσχέτιση με την τιμή της VO₂peak που προκύπτει από τη δοκιμασία μέγιστης κόπωσης και έχουν αναπτυχθεί εξισώσεις πρόβλεψης της VO₂peak με βάση τη δοκιμασία αυτή [3].

Τα πρωτόκολλα σταθερού έργου προαπαιτούν την διενέργεια μιας ΚΑΔΚ και γίνονται συνήθως σε κυκλοεργόμετρο με άσκηση προεπιλεγμένης έντασης, ορισμένης ως ποσοστού του μέγιστου έργου που επιτεύχθηκε στην ΚΑΔΚ. Είναι κατάλληλα για την παρακολούθηση των φυσιολογικών προσαρμογών μετά από προγράμματα άσκησης καθώς και για τη μελέτη της κινητικής του οξυγόνου [40,41].

5.9. Ολοκληρωμένη Διαχείριση της νόσου

Η διαχείριση της νόσου πρέπει να ακολουθεί ένα ολοκληρωμένο σχεδιασμό που περιλαμβάνει τη φυσικοθεραπεία, τη φαρμακευτική θεραπεία της σταθερής νόσου και των παροξυσμών, την καρδιοαναπνευστική αποκατάσταση και την αυτοδιαχείριση της νόσου [19]. Η πληρέστερη διαχείριση της νόσου παρέχεται σε εξειδικευμένα κέντρα ΚΙ και στη βάση ενός προγράμματος διεπαγγελματικής συνεργασίας μεταξύ διαφόρων ειδικοτήτων (εξειδικευμένοι ιατροί και νοσηλευτές, φυσιοθεραπευτές, εργοθεραπευτές, διατροφολόγοι, ψυχολόγοι). Το πρόγραμμα αυτό περιλαμβάνει την τακτική ανά τρίμηνο παρακολούθηση της αναπνευστικής λειτουργίας, της κατάστασης θρέψης και του μικροβιολογικού προφίλ των βρογχικών εκκρίσεων και τον ετήσιο προληπτικό έλεγχο για τη διάγνωση ενδεχόμενων επιπλοκών της νόσου [1]. Ο κανόνας της έγκαιρης παρέμβασης, δηλ πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων και σημαντικών λειτουργικών διαταραχών, διέπει την επιτυχή διαχείριση της νόσου [21].

Πέρα από τα προαναφερθέντα, άλλα σημαντικά ζητήματα που πρέπει να αντιμετωπίζονται σε οργανωμένα περιβάλλοντα διαχείρισης της νόσου («Κέντρα ΚΙ») είναι η μετάβαση από τις παιδιατρικές δομές φροντίδας σε αυτές των ενηλίκων, η λεπτομερής οργάνωση και τήρηση του θεραπευτικού προγράμματος, η υπογονιμότητα και η εγκυμοσύνη, η υποστήριξη των εκπαιδευτικών και επαγγελματικών αναγκών των ασθενών, η λήψη αποφάσεων για μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων και η διαχείριση της νόσου τελικού σταδίου [17].

5.9.1 Φυσιοθεραπεία

Η φυσιοθεραπεία αποσκοπεί στην κάθαρση των αεραγωγών και είναι απαραίτητο στοιχείο στο σχεδιασμό της αντιμετώπισης της νόσου. Θα πρέπει να προσαρμόζεται στις ανάγκες και τις

προτιμήσεις του ασθενούς και να περιλαμβάνει κάθε τεχνική ή μέθοδο που θα μπορούσε να χρησιμεύσει στην απομάκρυνση των βρογχικών εκκρίσεων: ενεργητικός κύκλος αναπνοών, αυτογενής παροχέτευση, βρογχική παροχέτευση με τη δράση της βαρύτητας σε συνδυασμό με πλήξεις του θωρακικού τοιχώματος, θετική εκπνευστική πίεση (positive expiratory pressure, PEP), υψηλής συχνότητας ταλαντώσεις του θωρακικού τοιχώματος (HFCWO, high frequency chest wall oscillations). Μέχρι τώρα για καμία από τις παραπάνω μεθόδους δεν έχει αποδειχθεί ότι υπερέχει από τις υπόλοιπες για την κάθαρση των αεραγωγών και προτείνεται η συνδυασμένη εφαρμογή τους [19].

5.9.2. Φαρμακευτική θεραπεία

Η φαρμακευτική θεραπεία στην ΚΙ έχει πολλαπλή στόχευση. Για την αντιμετώπιση των αναπνευστικών εκδηλώσεων της νόσου χρησιμοποιούνται νεφελοποιημένη dornase alpha για την ελάττωση του ιξώδους των βρογχικών εκκρίσεων και την ευχερέστερη αποβολή τους, οσμωτικώς δράσες ενώσεις (νεφελοποιημένο υπέρτονο διάλυμα NaCl και εισπνεόμενη μαννιτόλη) για την ενυδάτωση του αναπνευστικού επιθηλίου, αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (το αντιβιοτικό αζιθρομυκίνη χορηγούμενο από του στόματος) για την ελάττωση των παροξυσμών, νεφελοποιημένα αντιψευδομοναδικά αντιβιοτικά (κολλιστίνη, τομπραμυκίνη και αζτρεονάμη) για τον έλεγχο του χρόνιου αποικισμού του βρογχικού δέντρου και συστηματικώς χορηγούμενα αντιψευδομοναδικά και αντισταφυλοκοκκικά αντιβιοτικά για τους παροξυσμούς της νόσου [1].

Οι ασθενείς με παγκρεατική ανεπάρκεια πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης με παγκρεατικά ένζυμα με κάθε γεύμα τους (PERT, Pancreatic Enzyme Replacement Treatment), λιποδιαλυτές βιταμίνες και, όταν η θρέψη τους υπολείπεται, συμπληρώματα διατροφής [14]. Στη σχετιζόμενη με την ΚΙ ηπατοπάθεια η χορήγηση ουρσοδεοξυχολικού οξέος στοχεύει στη βελτίωση της σύνθεσης, του ιξώδους και της παροχέτευσης της χολής και στην καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου [14]. Η πρόληψη της δυσκοιλιότητας έχει μεγάλη σημασία για την αποφυγή αποφρακτικών φαινομένων και θα πρέπει να γίνεται με οσμωτικά μαλακτικά των κοπράνων και σπανιότερα με υπακτικά [14]. Η υπερβολική ανάπτυξη βακτηρίων του λεπτού εντέρου αντιμετωπίζεται με χορήγηση προβιοτικών που ανταγωνίζονται τα παθογόνα μικρόβια για τον αποικισμό του εντερικού βλεννογόνου και τη χρήση θρεπτικών υποστρωμάτων, ενώ πιο σπάνια χρησιμοποιούνται αντιβιοτικά όπως η ριφαξιμίνη και η μετρονιδαζόλη. Σημαντικό προληπτικό και θεραπευτικό ρόλο για τις καταστάσεις που επηρεάζουν τη βατότητα του γαστρεντερικού σωλήνα έχει η επαρκής ενυδάτωση [14]. Τέλος, η σχετιζόμενη με την ΚΙ οστεοπόρωση θεραπεύεται με διφωσφονικά όταν υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις που προκύπτουν από το ιστορικό, το ρυθμό εξέλιξης της οστεοπόρωσης και την παρουσία παραγόντων κινδύνου [15].

Η σύγχρονη αιτιολογική φαρμακευτική θεραπευτική προσέγγιση στην ΚΙ περιλαμβάνει τους τροποποιητές της παθολογικής πρωτεΐνης CFTR. Πιο συγκεκριμένα το φάρμακο ivacaftor διορθώνει το παθολογικό αποτέλεσμα των μεταλλάξεων της κατηγορίας III και οδηγεί σε υποδιπλασιασμό των

συγκεντρώσεων χλωρίου στον ιδρώτα, αυξάνει την αναπνευστική λειτουργία κατά 10%, μειώνει τη συχνότητα των παροξυσμών και την απώλεια βάρους. Μελλοντικές γονιδιακές θεραπείες θα μπορούσαν να έχουν ακόμη καλύτερα αποτελέσματα για τη θεραπεία της νόσου και την επιβίωση των ασθενών [1].

5.9.3. Άσκηση – καρδιοαναπνευστική αποκατάσταση

Η επαρκής φυσική δραστηριότητα βοηθά τους ασθενείς με ΚΙ να διατηρήσουν σε ικανοποιητικό επίπεδο τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, τη θρεπτική κατάσταση και τη οστική πυκνότητα και να αποφύγουν την πτώση των τιμών της FEV1 [38]. Στους ασθενείς με ΚΙ που διατηρούν υψηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας στην καθημερινή τους διαβίωση, ο αναερόβιος ουδός καθυστερεί να εμφανιστεί κατά την άσκηση αυξάνοντας έτσι το χρόνο και την ικανότητα παραγωγής έργου. Ακόμη περισσότερο, η συστηματική άσκηση, πέρα από τα καλά τεκμηριωμένα οφέλη της στην απόδοση του μυοκαρδίου και των σκελετικών μυών, βελτιώνει τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, τις τιμές της FEV1 και την ποιότητα ζωής και μειώνει τη διάρκεια της ενδοφλέβιας αγωγής που χορηγείται στη διάρκεια των παροξυσμών [38]. Επίσης, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η άσκηση βελτιώνει την κάθαρση των αεραγωγών τόσο μέσω της αύξησης του αερισμού όσο και μέσω της ενυδάτωσης των βρογχικών εκκρίσεων μέσω της άμεσης αναστολής των διαύλων νατρίου στα επιθηλιακά κύτταρα των βρόγχων [2]. Τέλος, αξίζει να επισημανθεί ο ενισχυτικός ρόλος της άσκησης στην αυτοπεποίθηση των ασθενών και στη δημιουργία θετικής αυτοεικόνας [38]. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, γίνεται σαφές ότι η καρδιοαναπνευστική αποκατάσταση, της οποίας σημαντικές συνιστώσες είναι η άσκηση και η ενίσχυση της φυσικής δραστηριότητας, παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη διαχείριση της ΚΙ.

5.10. Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

Η μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (πνευμόνων, ήπατος, νεφρού) αποτελεί την τελική θεραπευτική επιλογή στους ασθενείς με ΚΙ που παρουσιάζουν ανεπάρκειες των οργάνων αυτών σε τελικό στάδιο. Η μεταμόσχευση πνευμόνων αφορά ασθενείς που έχουν αναπνευστική ανεπάρκεια με ή χωρίς υπερκαπνία, συνεχώς επιδεινούμενη αναπνευστική λειτουργία (η περίπτωση αυτή αφορά ιδιαίτερα σε γυναίκες και σε ασθενείς μικρής ηλικίας), συχνούς παροξυσμούς που ελέγχονται δύσκολα με ενδοφλέβια αντιβιοτικά, επιπλοκές και τιμή FEV1 \leq 30% της προβλεπόμενης τιμής [19]. Η παρουσία λοίμωξης από *Burkholderia cenocepacia* ή *Mycobacterium abscesses* αποτελεί συνήθως αντένδειξη για τη μεταμόσχευση. Η προετοιμασία του ασθενούς πριν τη μεταμόσχευση πνευμόνων ενδέχεται να περιλαμβάνει εφαρμογή μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού ή υποστήριξη με εξωσωματική μεμβράνη οξυγόνωσης (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation). Η πενταετής επιβίωση μετά από μεταμόσχευση πνευμόνων κυμαίνεται μεταξύ 60 και 70% [8,17]. Η ηπατική κίρρωση και η επακόλουθη πυλαία υπέρταση μπορούν να αντιμετωπιστούν μόνο με μεταμόσχευση ήπατος, η οποία δεν επηρεάζει με κανένα τρόπο την εξέλιξη της πνευμονικής νόσου [14].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός

Η ΚΑΔΚ αποτελεί πολύ σημαντικό μέρος της λειτουργικής εκτίμησης των ασθενών με παθήσεις του αναπνευστικού και έχει ιδιαίτερα κρίσιμο ρόλο στο σχεδιασμό της ολοκληρωμένης διαχείρισης αυτών των νόσων. Η σημασία της είναι καθοριστική στην κατάρτιση προγραμμάτων αποκατάστασης και στην εκπόνηση προγραμμάτων άσκησης και φυσικής δραστηριότητας. Η ΚΙ επηρεάζει σημαντικά την ικανότητα για άσκηση των ασθενών με ΚΙ.

Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η καταγραφή και μελέτη των ευρημάτων της ΚΑΔΚ ενηλίκων ασθενών με ΚΙ στο πλαίσιο της συμπλήρωσης του ιατρικού φακέλου των ασθενών, της διαπίστωσης των λειτουργικών τους ελλειμμάτων, της συσχέτισης των ευρημάτων της ΚΑΔΚ με αυτά του υπόλοιπου λειτουργικού αναπνευστικού ελέγχου και της παροχής συμβουλών για τη βελτίωση της φυσικής τους κατάστασης. Για την πληρέστερη κατανόηση των ευρημάτων και της παθοφυσιολογίας που τα διέπει, έγινε σύγκριση των παραμέτρων της ΚΑΔΚ με αυτές μιας ομάδας υγιών με παρόμοια χαρακτηριστικά (ομάδα ελέγχου).

2. Υλικό και Μέθοδος

2.1 Συμμετέχοντες

Στη μελέτη αυτή εξετάστηκαν με ΚΑΔΚ 6 ασθενείς με ΚΙ που παρακολουθούνται από το Ιατρείο Κυστικής Ίνωσης της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (4 ασθενείς) και την Πνευμονολογική Κλινική του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (2 ασθενείς) το χρονικό διάστημα 16/02/2017 με 27/03/2017. Το ιστορικό, η πορεία της νόσου, η λαμβανόμενη αγωγή και ο λοιπός κλινικοεργαστηριακός έλεγχος ελήφθησαν από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών που τηρούνται στα αρχεία των αντίστοιχων ιατρείων. Κανένας από τους ασθενείς αυτούς δεν ήταν καπνιστής, ούτε κατά το χρόνο της μελέτης ούτε στο παρελθόν. Οι ασθενείς ενημερώθηκαν για τη σκοπιμότητα, τους κινδύνους και τα οφέλη από τη διενέργεια της δοκιμασίας καθώς και για τη διαδικασία που επρόκειτο να ακολουθηθεί. Από το σύνολο των ασθενών του ερωτήθηκαν αρχικά για την πρόθεσή τους να συμμετάσχουν στη μελέτη, δύο αρνήθηκαν να υποβληθούν σε καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης για τεχνικούς και προσωπικούς λόγους. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.

Οι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου ήταν μη καπνιστές εθελοντές με ιστορικό ελεύθερο νόσων στους οποίους προτάθηκε η συμμετοχή στη μελέτη και μη καπνιστές εθελοντές που εξετάστηκαν για την εκτίμηση της φυσικής τους κατάστασης πριν την έναρξη αθλητικής δραστηριότητας.

2.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Κριτήρια αποκλεισμού για τη μελέτη ορίστηκαν εξ αρχής η άρνηση συμμετοχής στη μελέτη, η παρουσία επιβαρυσμένης κλινικής κατάστασης, η αναπνευστική ανεπάρκεια και ο πρόσφατος παροξυσμός της νόσου, είτε αυτός οδήγησε σε νοσηλεία είτε όχι. Σε περίπτωση παροξυσμού, ως αποδεκτό και ασφαλές χρονικό σημείο διενέργειας της ΚΑΔΚ ορίστηκε η συμπλήρωση ενός μήνα από τη λύση του παροξυσμού ή την έξοδο από το νοσοκομείο.

2.3 Τόπος και χρόνος διενέργειας της μελέτης

Η ΚΑΔΚ, η καμπύλη ροής – όγκου, η μέτρηση της IC, η μέτρηση της μέγιστης δύναμης δραγμού και η μέτρηση των μέγιστων στατικών αναπνευστικών πιέσεων (Μέγιστη Εισπνευστική Πίεση, Maximal Inspiratory Pressure, MIP και Μέγιστη Εκπνευστική Πίεση, Maximal Expiratory Pressure, MEP) διενεργήθηκαν στο Εργαστήριο Εργοσπιρομετρίας της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, από τον ίδιο εξεταστή, με τη χρήση του εξοπλισμού του εργαστηρίου μεταξύ 16/02/2017 – 27/03/2017.

2.4 Συλλογή Δεδομένων

Η σπιρομέτρηση (καμπύλη όγκου – χρόνου) η καμπύλη ροής – όγκου, η μέτρηση των MIP και MEP και η μέτρηση της δύναμης δραγμού αμφοτερόπλευρα πραγματοποιήθηκε μισή ώρα πριν την έναρξη της δοκιμασίας καρδιοαναπνευστικής κόπωσης.

2.5 Υπολογισμοί

Για τους υπολογισμούς του δείκτη μάζας σώματος (BMI), του εμβαδού επιφάνειας σώματος (BSA), του μέγιστου εθελούσιου αερισμού (MVV), της προβλεπόμενης καρδιακής συχνότητας στο μέγιστο της άσκησης (HRpeak pred), των μεταβολικών ισοδυνάμων (METS), της VO₂ ηρεμίας, του ρυθμού αύξησης του έργου (Work Rate), της MIP και της MEP χρησιμοποιήθηκαν οι αντίστοιχες εξισώσεις [42,43].

2.6 Μετρήσεις

Σπιρομέτρηση

Η μέτρηση των FEV₁, FVC, IC έγιναν με σπιρόμετρο Master Screen CPX (VIASYS Health Care, Γερμανία) στο Εργαστήριο Εργοσπιρομετρίας.

Δυναμομέτρηση

Η μέτρηση της μέγιστης δύναμης δραγμού (hand grip strength test) σε κάθε πλευρά έγινε με τον αγκώνα σε κάμψη 90°, με ψηφιακό δυναμόμετρο Camry (EH101, USA) στο Εργαστήριο Εργοσπιρομετρίας σύμφωνα με το πρωτόκολλο των Roberts et al [44].

Μέγιστες Στατικές Αναπνευστικές Πιέσεις (Μέγιστη Εισπνευστική Πίεση – MIP και Μέγιστη Εκπνευστική Πίεση – MEP)

Οι μετρήσεις των MIP και MEP έγιναν με την ψηφιακή συσκευή MicroRPM (CareFusion, San Diego, CA U.S.) στον προαναφερθέντα χώρο. Με την κατάλληλη καθοδήγηση, οι ασθενείς επανέλαβαν καθημενοί τις μετρήσεις MIP και MEP μέχρι που επιτεύχθηκαν τρεις μετρήσεις που διέφεραν μεταξύ τους λιγότερο από 20%. Ως αντιπροσωπευτική τιμή θεωρήθηκε η μεγαλύτερη από τις τρεις προαναφερόμενες [43].

ΚΑΔΚ

Η ΚΑΔΚ διενεργήθηκε σε κυκλοεργόμετρο τύπου Master Screen CPX (VIASYS Health Care, Γερμανία) με πρωτόκολλο συνεχούς σταδιακής αύξησης έργου (ramp protocol) και με μεθοδολογία ανάλυσης breath by breath και παρουσίαση των μέσων τιμών των παραμέτρων ανά 20sec. Με τη χρήση αυτού του συστήματος κατά τη διάρκεια της διαδικασίας μετρούνταν συνεχώς οι εξής παράμετροι: παραγόμενο έργο (W, Watt), κατανάλωση οξυγόνου (VO_2 , ml/min), κατανάλωση οξυγόνου ανά χιλιόγραμμα βάρους (VO_2/kg , ml/min/kg), παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα (VCO_2 , ml/min), η καρδιακή συχνότητα εκφρασμένη σε παλμούς ανά λεπτό (HR, Heart Rate), το οξυγόνο παλμού, (O_2 pulse), ο κατά λεπτό αερισμός (VE, L/min), ο αναπνεόμενος όγκος αέρα (VT, Tidal Volume, ml), η αναπνευστική συχνότητα εκφρασμένη σε αναπνοές ανά λεπτό (RR, Respiratory Rate), το τελοεκπνευστικό CO_2 (PETCO₂, mmHg), το τελοεκπνευστικό O_2 (PETO₂, mmHg), το αναπνευστικό ισοδύναμο για το CO_2 (VE/ VCO_2). Η αρτηριακή πίεση μετρούνταν και καταγράφονταν ανά 2 λεπτά. Η καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης του αρτηριακού αίματος με οξυγόνο (SPO₂) ήταν συνεχής σε όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας. Ο ρυθμός αύξησης του έργου ανά λεπτό υπολογίστηκε από το πηλίκο της διαφοράς μεταξύ της VO_2 χωρίς φόρτιση και της προβλεπόμενης μέγιστης VO_2 (VO_{2max}) διά 100 [42]. Η δύσπνοια και η κόπωση των κάτω άκρων αξιολογήθηκαν από τους εξεταζόμενους κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας με υπόδειξη του σχετικού βαθμού πάνω στις αντίστοιχες κλίμακες (κλίμακα Borg για τη δύσπνοια, κλίμακα Borg για την κόπωση των κάτω άκρων) στον αναερόβιο ουδό και στη μέγιστη άσκηση.

Πριν την έναρξη της δοκιμασίας, προηγήθηκε ένα στάδιο προετοιμασίας για την εξοικείωση των εξεταζόμενων με το χώρο και τον εξοπλισμό του εργαστηρίου, τη λήψη του ιστορικού, των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών και των ζωτικών σημείων και την εξήγηση της διαδικασίας.

Κατά το πρώτο στάδιο της ΚΑΔΚ οι εξεταζόμενοι παρέμειναν απλά καθιστοί, χωρίς να ποδηλατούν, για 2min στο εργομετρικό ποδήλατο ενώ πραγματοποιούνταν καταγραφές ηρεμίας.

Κατά το δεύτερο στάδιο της ΚΑΔΚ οι εξεταζόμενοι ασκήθηκαν για 3min χωρίς αντίσταση διατηρώντας ρυθμό ποδηλάτησης 55-65 στροφές ανά λεπτό.

Κατά την έναρξη του τρίτου σταδίου της δοκιμασίας άρχισε η εφαρμογή συνεχούς σταδιακά αυξανόμενης αντίστασης με το ρυθμό που αναφέρεται πιο πάνω και οι εξεταζόμενοι συνέχισαν να ποδηλατούν για 8-12min, παροτρυνόμενοι από τον εξεταστή να διατηρούν τον προαναφερόμενο ρυθμό.

Κατά το στάδιο της αποκατάστασης (5 λεπτά), οι εξεταζόμενοι συνέχισαν να ποδηλατούν με χαμηλή συχνότητα και χωρίς αντίσταση μέχρι τη διακοπή της δοκιμασίας.

Κριτήρια ολοκλήρωσης της διαδικασίας

Η ΚΑΔΚ θεωρήθηκε ότι είχε επιτυχώς ολοκληρωθεί όταν ικανοποιούνταν τουλάχιστο δύο από τις παρακάτω συνθήκες [38]:

1. Το πηλίκο ανταλλαγής αερίων (Respiratory Exchange Ratio, RER) ήταν $>1,15$
2. Ο ασθενής αδυνατούσε να διατηρήσει τον απαιτούμενο ρυθμό ποδηλάτησης ή η δύσπνοια και/ή η κόπωση των κάτω άκρων δεν του επέτρεπαν να συνεχίσει άλλο (εξάντληση)
3. Η καρδιακή συχνότητα ήταν $\geq 90\%$ της μέγιστης προβλεπόμενης

Αναερόβιος ουδός (AT, Anaerobic Threshold)

Ο αναερόβιος ουδός καθορίστηκε με την τεχνική V slope και επιβεβαιώθηκε με τη μέθοδο των διπλών κριτηρίων. Χρησιμοποιώντας την τεχνική V-slope, αναζητήθηκε και εντοπίστηκε το σημείο αλλαγής της κλίσης της γραμμικής γραφικής παράστασης κατανάλωσης οξυγόνου (VO_2) – παραγωγής διοξειδίου του άνθρακα (VCO_2). Το αποτέλεσμα επιβεβαιώθηκε με τον εντοπισμό του σημείου εκείνου του γραφήματος των ισοδυνάμων αερισμού για το οξυγόνο (VE/VO_2) και το διοξείδιο του άνθρακα (VE/VCO_2) στο οποίο το VE/VO_2 αυξάνονταν ενώ το VE/VCO_2 παρέμενε σταθερό. Επιβεβαιώθηκε επίσης με την αναζήτηση του σημείου έναρξης της αύξησης του τελοεκπνευστικού οξυγόνου ($PETO_2$) και ταυτόχρονης διατήρησης της σταθερής πορείας του τελοεκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα ($PETCO_2$) στη γραφική παράσταση των τελοεκπνευστικών αερίων ως προς το χρόνο.

2.7 Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα PASW Statistics 18 (SPSS Statistics for Windows 18.0.0, SPSS Inc., Chicago, Ill., USA). Πριν την ανάλυση, σε κάθε υποσύνολο των δεδομένων εφαρμόστηκε έλεγχος κανονικότητας. Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων που είχαν κανονική κατανομή των τιμών έγιναν με τη δοκιμασία Student t. Για τη σύγκριση των παραμέτρων των δύο ομάδων όταν η κατανομή των τιμών τους δεν ήταν κανονική χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Mann-Whitney U. Για τη διερεύνηση συσχετίσεων μεταξύ των παραμέτρων της ΚΑΔΚ και ανάμεσα στις παραμέτρους της ΚΑΔΚ και αυτές του ελέγχου της αναπνευστικής λειτουργίας χρησιμοποιήθηκε, ανάλογα με τα αποτελέσματα του ελέγχου κανονικότητας, η ανάλυση συσχέτισης Pearson ή Spearman. Το επίπεδο σημαντικότητας σε όλες τις δοκιμασίες ορίστηκε σε $p < 0,05$.

3. Αποτελέσματα

Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και λειτουργικός έλεγχος αναπνοής

Όλοι οι συμμετέχοντες ολοκλήρωσαν την ΚΑΔΚ σύμφωνα με τα κριτήρια που αναφέρονται παραπάνω. Η χρονική διάρκεια των δοκιμασιών ήταν μεταξύ 8^{1/2}-11^{1/2} min. Ο μέσος ρυθμός αύξησης του εφαρμοζόμενου έργου ήταν 15Watt/min. Ο Πίνακας 1 δείχνει τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και την αναπνευστική λειτουργία των ασθενών με ΚΙ και της ομάδας ελέγχου. Η τιμή κάθε παραμέτρου παρουσιάζεται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση.

Πίνακας 1. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και αναπνευστική λειτουργία ασθενών με ΚΙ (N=6) και υγιών (N=6)

	Ασθενείς με ΚΙ (N=6)	Υγιείς (N=6)	p-value
Φύλο	4 γυναίκες, 2 άνδρες	4 γυναίκες, 2 άνδρες	
Ηλικία (έτη)	24,67±9,1	22,17±1,7	0,909
BMI (kg/m²)	21,65±2	21,08±1,66	0,855
BSA (m²)	1,6±0,08	1,72±0,21	0,565
FEV1 % προβλ	89,15±17,84	110,33±10,05	0,039
FVC % προβλ	98,81±13,42	110,33±11,43	0,145
FEV1/FVC % προβλ	77,8±13,1	86,46±4	0,180
IC % προβλ	111,33±22,94	101,5±26	0,905
MVV (L/min)	113,87±31,2	165±26,4	0,015
VT rest (ml)	849,25±394	803±373,7	0,856
%VT rest/FVC	21,1±9,4	16,28±5,6	0,476
	Ασθενείς με ΚΙ (N=6)	Υγιείς (N=6)	p-value
VT rest/kg (ml/kg)	14,34±6,9	12,43±4,06	0,762

BMI:δείκτης μάζας σώματος, BSA:εμβαδό επιφάνειας σώματος, FEV1 % προβλ: εκπνεόμενος αέρας το πρώτο δευτερόλεπτο της βίαιης εκπνοής ως ποσοστό επί της προβλεπόμενης τιμής, FVC % προβλ: βίαια εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα ως ποσοστό επί της προβλεπόμενης τιμής, FEV1/FVC % προβλ: ο λόγος του εκπνεόμενος αέρας το πρώτο δευτερόλεπτο της βίαιης εκπνοής προς τη βίαια εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα ως ποσοστό επί της προβλεπόμενης τιμής, IC % προβλ: εισπνευστική χωρητικότητα ως ποσοστό επί της προβλεπόμενης τιμής, MVV:μέγιστος βουλητικός αερισμός, VT rest: αναπνεόμενος όγκος στην ηρεμία, %VT rest/FVC:αναπνεόμενος όγκος στην ηρεμία ως ποσοστό της FVC, VT rest/kg:αναπνεόμενος όγκος στην ηρεμία ανά χιλιόγραμμα βάρους

Όπως φαίνεται στον πίνακα 1, η ηλικία, η κατάσταση θρέψης όπως εκτιμάται από το δείκτη BMI και ο δείκτης BSA δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Η ανάλυση των δεδομένων από το λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής δείχνει ότι η FVC% και η IC% σε ηρεμία δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων: FVC%=99±13,4 έναντι 111±23 (t=-1,6, df=10, p=0,141) και IC%=111±23 έναντι 101±26 (t=0,533, df=7 p=0,598). Από την άλλη, ο FEV1% (89,15±17,8) και ο MVV (113,87±31,2) των ασθενών ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότεροι από τους αντίστοιχους των υγιών (110,3±10 και 165±26,4) (t=-2,533, df=7,9 p=0,039 και MVV: U test=3, p=0,015). Οι τιμές των προαναφερόμενων παραμέτρων της αναπνευστικής λειτουργίας βρίσκονται εντός των προβλεπόμενων ορίων και για τις δύο ομάδες. Ακόμη, αν και οι ασθενείς παρουσιάζουν υψηλότερες απόλυτες και σχετικές τιμές αναπνεόμενου όγκου αέρα (VT rest=849±394, VT rest/FVC=21±9,4 και VT rest/kg=14,3±7) στην ηρεμία σε σχέση με τους υγιείς (803±373, 16,3±5,6 και 12,43±4 αντίστοιχα), δε διαπιστώνεται στατιστικώς σημαντική διαφορά στον αναπνεόμενο όγκο αέρα σε ηρεμία, στον αναπνεόμενο όγκο αέρα ως ποσοστό της FVC σε ηρεμία (VT rest/FVC) και στον αναπνεόμενο όγκο αέρα ανά χιλιόγραμμο βάρους σε ηρεμία (VT rest/kg) μεταξύ των δύο ομάδων (VTrest: t=0,188, df=8, p=0,856, VTrest/FVC: t=1,026, df=8, p=0,335 και VTrest/kg: t=0,555, df=8 p=0,596).

Πίνακας 2. Μέγιστες στατικές αναπνευστικές πιέσεις και δύναμη δραγμού (hand grip strength) στους ασθενείς με ΚΙ.

		εύρος τιμών μετρήσεων
MIP (cmH₂O)	87,43±15,91	70-106
MEP (cmH₂O)	82,1±14,73	60,3-103
Δύναμη δραγμού δεξιά (kg)	30,32±2,46	27-32,9
Δύναμη δραγμού αριστερά (kg)	27,2±5,23	22,4-32,4

MIP: Maximal Inspiratory Pressure, μέγιστη εισπνευστική πίεση, MEP: Maximal Expiratory Pressure, μέγιστη εκπνευστική πίεση. Οι τιμές στη δεύτερη στήλη παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση.

Οι τιμές MIP ήταν σε όλες τις περιπτώσεις μεγαλύτερες από τα κατώτερα φυσιολογικά όρια, ενώ οι τιμές MEP ήταν σε τρεις περιπτώσεις χαμηλότερες από τα κατώτερα φυσιολογικά όρια.

Από τη σύγκριση των τιμών της δύναμης δραγμού με τις προβλεπόμενες για την ηλικία και το φύλο των ασθενών τιμές προέκυψε ότι η δύναμη δραγμού στη δεξιά πλευρά ήταν σε δύο περιπτώσεις ήπια ελαττωμένη σε σχέση με το κατώτερο όριο (33 έναντι 36kg και 31 έναντι 36kg), ενώ σε όλες τις άλλες περιπτώσεις ήταν εντός του εύρους των προβλεπόμενων τιμών. Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται συνοπτικά τα αποτελέσματα των μετρήσεων αυτών.

ΚΑΔΚ

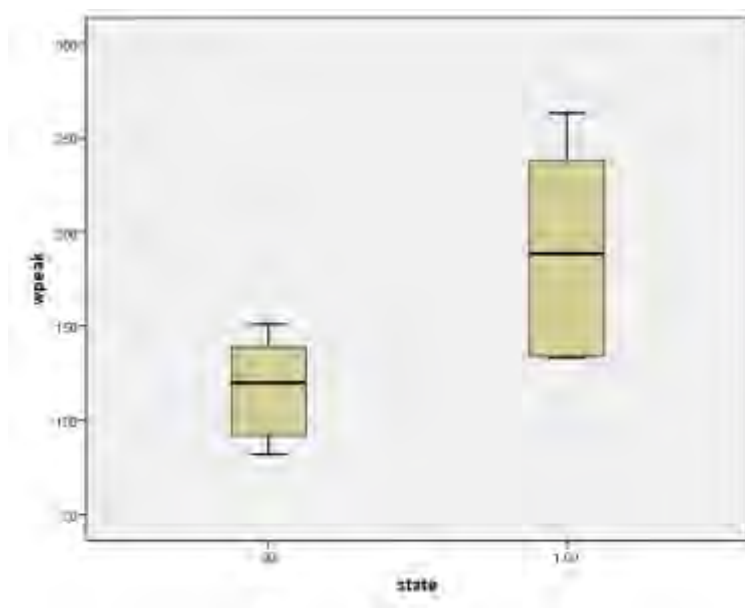
Πίνακας 3. Ευρήματα στην ΚΑΔΚ ασθενών με ΚΙ (N=6) και υγιών (N=6). Οι τιμές των παραμέτρων παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις.

	Ασθενείς με ΚΙ (N=6)	Υγιείς (N=6)	p-value
VO2peak (ml/min)	1610±413,28	2418,5±577,05	0,019
VO2peak/kg (ml/min/kg)	28,52±7,15	38,4±2,6	0,018
VO2peak% προβλ	77,67±19	100,33±7,5	0,033
VO2AT/kg (ml/min/kg)	17,2±4,9	22,53±1,6	0,04
Wpeak (Watt)	117,33±28,35	190±53,45	0,014
Wpeak% προβλ	76,33±17,82	104,5±19,91	0,027
AT	46,73±15	59,35±9	0,109
ΔVO2/ΔW AT	8,46±1,45	10,33±1,15	0,052
ΔVO2/ΔW peak	10,24±1,24	11,1±1,4	0,353
HRpeak%	83,52±8,89	91,42±3,9	0,074
RRpeak (1/min)	42±3,58	43,2±9,95	0,792
MVV-VE peak (L)	50,7±23,8	79,57±10,23	0,021
METS rest	1,88±0,54	1,52±0,48	0,292
METS AT	4,7±1,47	6,43±0,45	0,040
METS peak	8,37±2,28	10,97±0,74	0,018
VT rest (ml)	849,25±394	803±373,7	0,856
VT AT (ml)	1168±192,6	1432±305	0,165
VT peak (ml)	1664,75±191,8	2067,33±578,1	0,223
VE AT (L/min)	31,25±4,34	44,15±11,29	0,064
VE peak (L/min)	63,1±13,16	85,5±19,5	0,042
	Ασθενείς με ΚΙ (N=6)	Υγιείς (N=6)	p-value
VE/VCO2 AT	31,175±5,56	26,48±1,81	0,085
O2Pulse peak (ml/beat)	9,8±2,11	13,37±3,11	0,045
O2Pulse AT (ml)	7,68±2,17	10,25±2,2	0,106
PETCO2 AT (mmHg)	35±3,7	39,4±2,34	0,048
PETCO2 peak (mmHg)	32,7±4,3	36±2,06	0,149

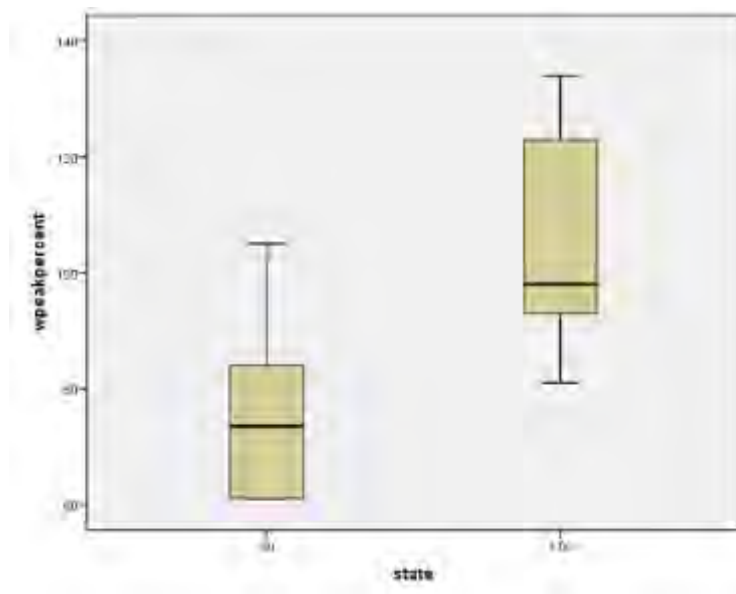
VO2peak: κατανάλωση οξυγόνου στο μέγιστο της δοκιμασίας, VO2peak/kg: κατανάλωση οξυγόνου στο μέγιστο της δοκιμασίας ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος, VO2peak%: κατανάλωση οξυγόνου στο μέγιστο της δοκιμασίας ως ποσοστό της προβλεπόμενης τιμής, VO2AT/kg: κατανάλωση οξυγόνου στον αναερόβιο ουδό ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος, Wpeak: παραγόμενο έργο στο μέγιστο της δοκιμασίας, Wpeak% προβλ:

παραγόμενο έργο στο μέγιστο της δοκιμασίας ως ποσοστό της προβλεπόμενης τιμής, AT: αναερόβιος ουδός, $\Delta VO_2/\Delta W$ AT: η κλίση της καμπύλης κατανάλωσης οξυγόνου – παραγόμενου έργου στον αναερόβιο ουδό, $\Delta VO_2/\Delta W_{peak}$: η κλίση της καμπύλης κατανάλωσης οξυγόνου – παραγόμενου έργου στο μέγιστο της δοκιμασίας, HR_{peak} %: καρδιακή συχνότητα στο μέγιστο της δοκιμασίας ως ποσοστό της προβλεπόμενης, RR_{peak}: αναπνευστική συχνότητα στο μέγιστο της άσκησης, MVV-VE peak: διαφορά του μέγιστου βουλητικού αερισμού από τον αερισμό στο μέγιστο της δοκιμασίας (αναπνευστική εφεδρεία), HR/VO₂ AT: ρυθμός μεταβολής καρδιακού ρυθμού ως προς την κατανάλωση οξυγόνου στον αναερόβιο ουδό, HR/VO₂ peak: ρυθμός μεταβολής καρδιακού ρυθμού ως προς την κατανάλωση οξυγόνου στο μέγιστο της άσκησης, METS rest: μεταβολικά ισοδύναμα σε συνθήκες ηρεμίας, MET AT: μεταβολικά ισοδύναμα στον αναερόβιο ουδό, METS peak: μεταβολικά ισοδύναμα στη μέγιστη άσκηση, VT rest: αναπνεόμενος όγκος στην ηρεμία, αναπνεόμενος όγκος στον αναερόβιο ουδό, VT AT: αναπνεόμενος όγκος στον αναερόβιο ουδό, VT peak: αναπνεόμενος όγκος στο μέγιστο της δοκιμασίας, VE AT: αερισμός στον αναερόβιο ουδό, VE peak: αερισμός στο μέγιστο της δοκιμασίας, VE/VCO₂ AT: αναπνευστικό ισοδύναμο για το διοξείδιο του άνθρακα στον αναερόβιο ουδό, O₂Pulse peak: οξυγόνο παλμού στο μέγιστο της δοκιμασίας, O₂Pulse AT: οξυγόνο παλμού στον αναερόβιο ουδό, PETCO₂ AT: πίεση τελοεκπνεόμενου CO₂ στον αναερόβιο ουδό, PETCO₂ peak: πίεση τελοεκπνεόμενου CO₂ στη μέγιστη άσκηση

Το μέγιστο έργο που επιτεύχθηκε κατά την ΚΑΔΚ (W_{peak}) και το μέγιστο παραγόμενο έργο ως ποσοστό επί του προβλεπόμενου έργου (W_{peak}%) είναι στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα των ασθενών (117,33±28,3 έναντι 190,83±53,4, t=-2,976, df=10, p=0,014 και 76,33±17,8 έναντι 104,5±20 t=-2,582, df=9,8, p=0,027 αντίστοιχα). Τα ευρήματα αυτά παριστάνονται γραφικά στα σχήματα 1 και 2. Τρεις από τους ασθενείς επέτυχαν μέγιστο έργο κάτω από το φυσιολογικό (W_{peak}% < 80%) και είχαν αναερόβιο ουδό < 40%.

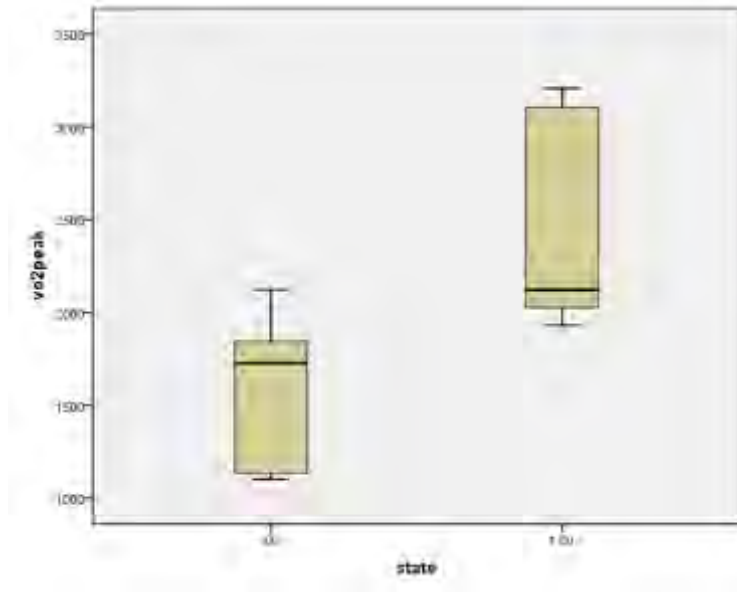


Σχήμα 1. Σύγκριση του μέγιστου έργου (W_{peak}) στις δύο ομάδες (0=ομάδα ασθενών, 1=ομάδα ελέγχου), (p=0,014).

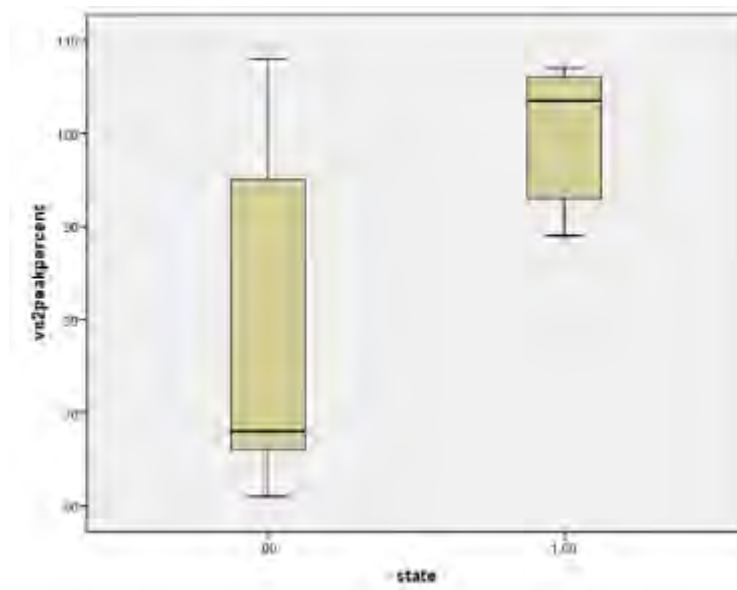


Σχήμα 2. Σύγκριση του μέγιστου έργου εκφρασμένου ως ποσοστού της προβλεπόμενης τιμής (Wpeak%) στις δύο ομάδες (0=ομάδα ασθενών, 1=ομάδα ελέγχου), ($p=0,027$).

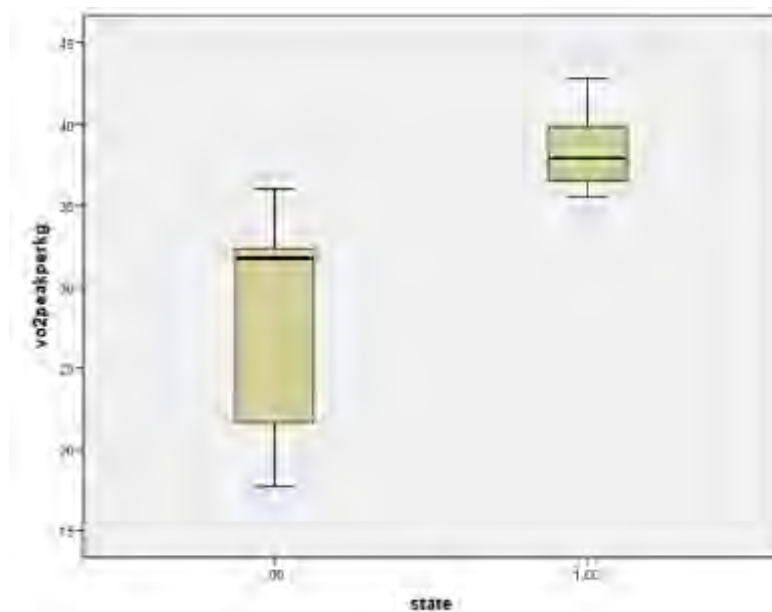
Η μέση μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου ως προς την προβλεπόμενη τιμή ήταν στην ομάδα των ασθενών μικρότερη από 84% ($VO_{2peak}\%=77,67$), δηλαδή βρίσκονταν κατά μέσο όρο κάτω από το όριο της φυσιολογικής αερόβιας ικανότητας. Αντίθετα, στην ομάδα των υγιών εθελοντών η αντίστοιχη τιμή ήταν $100,33\pm 7,5$. Η κατανάλωση οξυγόνου που επιτεύχθηκε στο μέγιστο έργο (VO_{2peak}), η κατανάλωση οξυγόνου στο μέγιστο έργο ανά χιλιόγραμμο βάρους (VO_{2peak}/kg) και η κατανάλωση οξυγόνου στο μέγιστο έργο ως ποσοστό επί της προβλεπόμενης τιμής ($VO_{2peak}\%$) ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα των ασθενών με ΚΙ σε σχέση με τους υγιείς (1610 ± 413 έναντι 2418 ± 577 , $t=-2,790$, $d=10$, $p=0,019$, $28,52\pm 7,15$ έναντι $38,4\pm 2,6$, $t=-3,179$ και $df=6,3$, $p=0,018$ και $77,67\pm 19$ έναντι $100,33\pm 7,47$, $t=-2,707$, $df=6,5$ $p=0,033$ αντίστοιχα). Τα σχήματα 3, 4 και 5 παριστάνουν γραφικά τα παραπάνω αποτελέσματα. Ακόμη, η κατανάλωση οξυγόνου ανά χιλιόγραμμο βάρους στον αναερόβιο ουδό ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς ($17,02\pm 5$) σε σχέση με τους υγιείς ($22,5\pm 1,6$), ($t=-2,616$, $df=6$, $p=0,04$).



Σχήμα 3. Σύγκριση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου στις δύο ομάδες (0=ομάδα ασθενών, 1=ομάδα ελέγχου), ($p=0,019$).



Σχήμα 4. Σύγκριση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου εκφρασμένης ως ποσοστού της προβλεπόμενης τιμής στις δύο ομάδες (0=ομάδα ασθενών, 1=ομάδα ελέγχου), ($p=0,018$).



Σχήμα 5. Σύγκριση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου ανά χιλιόγραμμα βάρους στις δύο ομάδες (0=ομάδα ασθενών, 1=ομάδα ελέγχου), ($p=0,033$).

Κατ' αναλογία και όπως προκύπτει επίσης από τον Πίνακα 3, τα μεταβολικά ισοδύναμα (METS) ηρεμίας δε διέφεραν στις δύο ομάδες, ωστόσο τα METS που επέτυχαν οι ασθενείς στον αναερόβιο ουδό ($4,8 \pm 1,4$) και τη μέγιστη άσκηση ($8,1 \pm 2$) ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα από τα αντίστοιχα των υγιών ($6,4 \pm 0,45$ και $11 \pm 0,7$), ($t=-2,613$, $df=6$, $p=0,040$ και $t=-3,175$, $df=6,3$, $p=0,018$ αντίστοιχα).

Ο αναερόβιος ουδός ήταν χαμηλότερος στους ασθενείς (μέση τιμή= $46,73$) σε σχέση με τους υγιείς (μέση τιμή= $59,35$), αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ($t=-1,758$, $df=10$, $p=0,109$).

Όλοι οι ασθενείς ανέφεραν στο μέγιστο της κόπωσης υψηλότερα σκορ στην κλίμακα Borg για την κόπωση των κάτω άκρων σε σχέση με τα σκορ στην κλίμακα Borg για τη δύσπνοια. Επίσης, ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος (παλμική οξυμετρία) ήταν φυσιολογικός σε όλους τους συμμετέχοντες κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας

Το οξυγόνο παλμού στο μέγιστο της κόπωσης ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερο στους ασθενείς συγκριτικά με τους υγιείς ($9,8 \pm 2,11$ έναντι $13,3 \pm 3,11$, $t=-2,295$, $df=10$, $p=0,045$), ενώ το οξυγόνο παλμού στον αναερόβιο ουδό δε διέφερε στατιστικώς σημαντικά στις δύο ομάδες ($7,67 \pm 2,2$ έναντι $10,25 \pm 2,2$), ($t=-1,82$, $df=8$, $p=0,106$).

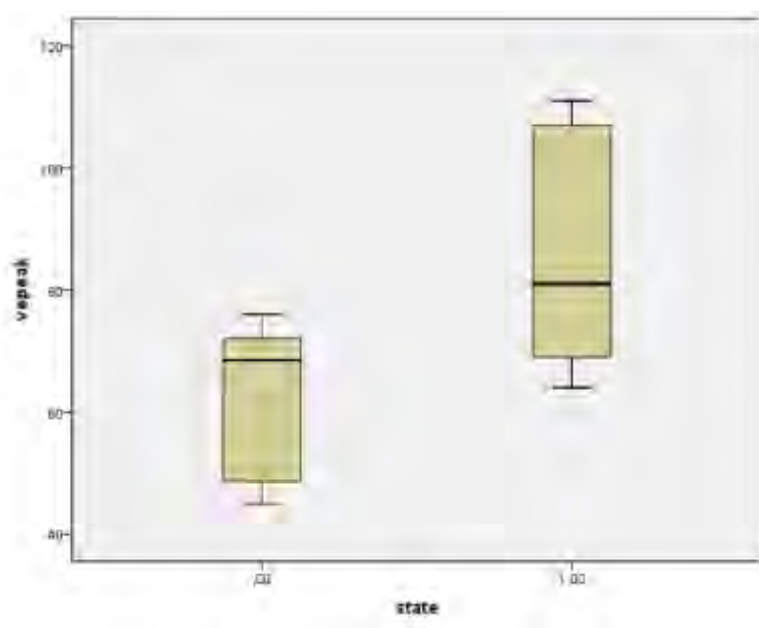
Η κλίση της γραμμής κατανάλωσης οξυγόνου – παραγόμενου έργου παρουσιάζει στατιστικώς σημαντική αύξηση μετά τον αναερόβιο ουδό στους ασθενείς με ΚΙ ($8,46 \pm 1,45$ έναντι $10,33 \pm 1,15$), (t

για κατά ζεύγη δείγματα = $-3,276$, $df=3$, $p=0,047$). Δεν ισχύει το ίδιο για την ομάδα ελέγχου, στην οποία η κλίση αυξάνει μεν στο μέγιστο της δοκιμασίας αλλά η αύξηση της δεν είναι στατιστικώς σημαντική ($10,24 \pm 1,24$ έναντι $11,1 \pm 1,4$), (t για κατά ζεύγη δείγματα = $-1,644$, $df=5$, $p=0,161$). Σε καμία περίπτωση δεν παρατηρήθηκε μείωση της κλίσης, ούτε επιπέδωση (plateau) της γραφικής της παράστασης.

Η ανταπόκριση της καρδιακής συχνότητας εκφρασμένης ως το πηλίκο της μέγιστης καρδιακής συχνότητας προς την προβλεπόμενη (καρδιακή εφεδρεία) δε διέφερε στις δύο ομάδες ($83,5 \pm 8,9$ έναντι $91 \pm 3,9$), ($t=-2$, $df=10$, $p=0,074$).

Η μέση αναπνευστική εφεδρεία ήταν και στις δύο ομάδες σε φυσιολογικά επίπεδα ($VE/MVV < 85\%$ και $MVV-VE > 11L$). Η διαφορά του μέγιστου από τον προβλεπόμενο αερισμό ($MVV-VE$) ήταν στατιστικώς σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς ($50,7 \pm 24$ έναντι $79,5 \pm 10$), ($t=-2,723$, $df=10$, $p=0,021$). Η αναπνευστική συχνότητα στη μέγιστη άσκηση δεν είναι στατιστικώς σημαντικά διαφορετική μεταξύ των δύο ομάδων ($42 \pm 3,6$, έναντι 43 ± 10), (U test=11, $p=0,297$), και παρέμεινε σε επίπεδα < 60 /λεπτό για όλους τους συμμετέχοντες.

Ο κατά λεπτό αερισμός στον αναερόβιο ουδό δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ($31,2 \pm 4,3$ έναντι $44,17 \pm 11,3$), ($t=-2,15$, $df=8$, $p=0,64$). Αντίθετα, οι ασθενείς είχαν σημαντικά μικρότερο κατά λεπτό αερισμό στο μέγιστο της άσκησης ($63,1 \pm 13,1$) συγκρινόμενοι με τους υγιείς ($85,5 \pm 19,5$), ($t=-2,33$, $df=10$, $p=0,042$), (σχήμα 6).



Σχήμα 6. Σύγκριση του μέγιστου αερισμού στις δύο ομάδες (0=ομάδα ασθενών, 1=ομάδα ελέγχου)

Δε διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην πίεση του τελοεκπνευστικού CO₂ στο μέγιστο της δοκιμασίας (32,8±4,3 έναντι 36±2), (t=-1,597, df=8, p=0,149), αν και η παράμετρος αυτή ήταν χαμηλότερη στην ομάδα των ασθενών (32,8±4,3). Ωστόσο, στον αναερόβιο ουδό η πίεση του τελοεκπνευστικού CO₂ στους ασθενείς (32,8±4,3) ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερη από αυτή των υγιών της ομάδας ελέγχου (36±2), (t=-2,33, df=8, p=0,048).

Το αναπνευστικό ισοδύναμο για το CO₂ (VE/VCO₂) στον αναερόβιο ουδό είναι υψηλότερο για τους ασθενείς (31,2±5,5) σε σχέση με τους υγιείς (26,5±1,8), αλλά η διαφορά δεν είναι στατιστικώς σημαντική (t=1,968, df=8, p=0,085). Το ίδιο ισχύει και για το αναπνευστικό ισοδύναμο για το CO₂ στο μέγιστο της δοκιμασίας (32,8±4,3 έναντι 36±2), (t=1,123, df=10, p=0,288).

Στην ομάδα των ασθενών το μέγιστο έργο ως ποσοστό επί του προβλεπόμενου (W_{peak}%) δε φάνηκε να συσχετίζεται σημαντικά με την αναπνευστική λειτουργία (FEV₁%) (r=0,231, p=0,660). Ωστόσο, διαπιστώθηκε μια τάση ισχυρής θετικής συσχέτισης μεταξύ του W_{peak}% και της αναπνευστικής εφεδρείας (VE/MVV) (ρ=0,794, p=0,059). Διαπιστώθηκε μια ισχυρή θετική συσχέτιση με τάση στατιστικής σημαντικότητας (r=0,798, p=0,057) μεταξύ του W_{peak}% και της κατανάλωσης οξυγόνου στον αναερόβιο ουδό στην ομάδα των ασθενών.

Η ανάλυση συσχέτισης μεταξύ FEV₁% και VO_{2peak}/ml/kg έδειξε μέτρια θετική συσχέτιση μεταξύ των δύο παραμέτρων, η οποία ωστόσο δεν ήταν στατιστικώς σημαντική (r=0,375, p=0,464). Ακόμη, δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ FEV₁% και VO₂/ml/kg στον αναερόβιο ουδό (r=0,117, p=0,825).

Διαπιστώθηκε επίσης μια μέτρια θετική και μη στατιστικώς σημαντική σχέση μεταξύ της FEV₁% και του οξυγόνου παλμού στο μέγιστο της άσκησης και στον αναερόβιο ουδό (r= 0,444, p=0,378) και (r= 0,579, p=0,421).

4. Συζήτηση

Στη μελέτη αυτή, οι ασθενείς με ΚΙ είχαν επηρεασμένη αερόβια ικανότητα (VO_{2peak}% <85%) και ορισμένοι από αυτούς είχαν υπολειπόμενη της φυσιολογικής ικανότητα παραγωγής έργου (W_{peak}% <80%). Επίσης, συγκρινόμενοι με τους υγιείς επέτυχαν χαμηλότερες τιμές κατανάλωσης οξυγόνου σε όλες τις φάσεις της δοκιμασίας και χαμηλότερο έργο στο μέγιστο αυτής, όπως άλλωστε αναμένονταν σύμφωνα με τη βιβλιογραφία [32]. Οι ασθενείς είχαν γενικά χαμηλό αναερόβιο ουδό (46,73±15), ακόμη και <40% σε ορισμένες περιπτώσεις και το εύρημα αυτό είναι δηλωτικό επηρεασμένης φυσικής κατάστασης. Η οξυγόνωση του αρτηριακού αίματος ήταν φυσιολογική σε όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας. Η καρδιακή εφεδρεία δε διέφερε μεταξύ ασθενών και υγιών και η

τακτική καρδιολογική παρακολούθηση των ασθενών διασφάλισε ότι δεν υπήρχαν διαταραχές της καρδιακής λειτουργίας. Αν και η αναπνευστική λειτουργία σε ηρεμία, όπως ελέγχθηκε με τη σπιρομέτρηση, ήταν στους περισσότερους ασθενείς εντός των προβλεπόμενων ορίων ($FEV1=89,15\pm 17,84$), η συμπεριφορά της αναπνευστικής εφεδρείας και η αποδοτικότητα του αερισμού συγκρινόμενα με αυτά της ομάδας ελέγχου υπέδειξαν μια ενδεχόμενη αναπνευστική διαταραχή στην ΚΑΔΚ. Τέλος, η κατάσταση της θρέψης των ασθενών με ΚΙ, όπως τουλάχιστο περιγράφεται από το δείκτη BMI, ήταν γενικά καλή και συγκρίσιμη με αυτή των υγιών και για κανένα ασθενή δεν υπήρξε υποψία σημαντικής απώλειας μυϊκής μάζας. Με βάση τα παραπάνω, η προαναφερθείσα μειωμένη ικανότητα για άσκηση θα μπορούσε αρχικά να αποδοθεί στην υπολειπόμενη φυσική κατάσταση των ασθενών και κατά δεύτερο σε υπολειπόμενη αναπνευστική απόκριση εξαιτίας βλαβών των μικρών αεραγωγών και αρχόμενων διαταραχών αερισμού / αιμάτωσης των πνευμόνων.

Όπως προαναφέρθηκε η $VO_{2peak}\%$ και η αναπνευστική εφεδρεία των ασθενών ήταν στατιστικώς σημαντικά μικρότερες από αυτές των υγιών εθελοντών ($p=0,033$ και $p=0,021$). Τα αποτελέσματα αυτά ήταν αναμενόμενα με βάση το παθοφυσιολογικό πρότυπο της άσκησης στην ΚΙ και συμφωνούν με τα αποτελέσματα για την υποομάδα ασθενών με ΚΙ και ήπια αποφρακτική νόσο ($FEV1=77\pm 13,6$) που προέκυψαν από τη σύγκριση αυτής με ομάδα υγιών στη μελέτη των Moorcroft και συν [46].

Σχετικά με το μέγιστο έργο, στην παρούσα μελέτη, οι ασθενείς με ΚΙ υπολείπονταν σημαντικά σε σχέση με τους υγιείς και 3 από αυτούς επέτυχαν μέγιστο έργο μικρότερο από το αναμενόμενο ($W_{peak}\% < 80\%$). Επιπλέον, μια λεπτομερέστερη εξέταση των περιπτώσεων δείχνει ότι οι ασθενείς που επέτυχαν υψηλότερο μέγιστο έργο είχαν επίσης μεγαλύτερη αναπνευστική εφεδρεία και υψηλότερο αναερόβιο ουδό.

Οι ασθενείς δεν είχαν υποξυγοναιμία κατά τη διάρκεια της ΚΑΔΚ, όπως τουλάχιστο αυτή αξιολογείται με την παλμική οξυμετρία. Το συγκριτικά χαμηλότερο οξυγόνο παλμού στο μέγιστο της δοκιμασίας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς, αν και χωρίς μορφολογική αλλοίωση της σχετικής καμπύλης, θα μπορούσε επίσης να είναι δηλωτικό των μη ανιχνεύσιμων με τη σπιρομέτρηση διαταραχών των αεραγωγών καθώς και των αρχόμενων διαταραχών αερισμού / αιμάτωσης των πνευμόνων που υπάρχουν στην ΚΙ [45] ιδιαίτερα αν ληφθεί υπόψη η απουσία διαταραχών της καρδιακής λειτουργίας που τεκμηριώνεται από τον ετήσιο υπερηχογραφικό καρδιολογικό έλεγχο. Παρόμοια ευρήματα σε ασθενείς με ΚΙ και παρόμοια ηλικία και αναπνευστική λειτουργία αναφέρουν και οι Savi και συν [47].

Ακόμη, από τη μελέτη της μορφολογίας της γραφικής παράστασης κατανάλωσης οξυγόνου – παραγόμενου έργου προκύπτει ότι η ικανότητα των σκελετικών μυών να προσλαμβάνουν οξυγόνο και να διεκπεραιώνουν τον αερόβιο μεταβολισμό προς παραγωγή έργου ήταν φυσιολογική σε όλες τις περιπτώσεις και των δύο ομάδων. Με βάση τα δεδομένα αυτά και λαμβάνοντας υπόψη το ρόλο του

καρδιαγγειακού συστήματος στη σύζευξη εσωτερικής αναπνοής (VO₂) – παραγόμενου έργου, δεν προέκυψε σε καμία περίπτωση κλινικοεργαστηριακή υποψία καρδιαγγειακής προσβολής ή νόσου [39,45].

Από τη μελέτη των γραφικών παραστάσεων της καρδιακής συχνότητας ως προς την κατανάλωση οξυγόνου διαπιστώθηκε ότι η καρδιακή συχνότητα για δεδομένη κατανάλωση οξυγόνου στον αναερόβιο ουδό και τη μέγιστη άσκηση ήταν αυξημένη στους ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς της ομάδας ελέγχου. Η αύξηση της κλίσης αυτής παρατηρείται κάποιες φορές κατά τη δοκιμασία κόπωσης ασθενών με αναπνευστικές διαταραχές κυρίως λόγω της περιορισμένης πλήρωσης της καρδιάς από την αυξημένη ενδοθωρακική πίεση που ασκεί η δυναμική υπερδιάταση που αναπτύσσεται ακόμη και την ήπια – μέτρια διαταραχή [32] και της αντισταθμιστικής αύξησης της καρδιακής συχνότητας ώστε να επιτευχθεί η απαιτούμενη για το επίπεδο της άσκησης καρδιακή παροχή. Εφόσον στην παρούσα μελέτη δε διερευνήθηκε η ανάπτυξη δυναμικής υπερδιάτασης δε μπορεί να απαντηθεί το ερώτημα αν η υπερδιάταση ευθύνεται για την αυξημένη καρδιακή συχνότητα, η οποία εξάλλου θα μπορούσε να οφείλεται και σε άλλα αίτια (πχ υπολειπόμενη φυσική κατάσταση για την οποία συνηγορεί και ο χαμηλός αναερόβιος ουδός των ασθενών).

Οι χαμηλότερες τιμές στην πίεση του τελοεκπνευστικού CO₂ που παρατηρήθηκαν στην ομάδα των ασθενών τόσο στον αερόβιο ουδό όσο και στο μέγιστο της δοκιμασίας είναι συμβατές με ενδεχόμενες διαταραχές στις σχέσεις αερισμού / αιμάτωσης στους πνεύμονες των ασθενών, οι οποίες οδηγούν σε υψηλότερο ρυθμό αποβολής του CO₂ από τις περιοχές με υψηλή τέτοια σχέση και ουσιαστικά αντανακλούν τον αυξημένο του για το ίδιο μεταβολικό φορτίο αερισμό των ασθενών. Πάντως, παρά τις χαμηλότερες τιμές του τελοεκπνευστικού CO₂ των ασθενών, το πρότυπο μεταβολής στη διάρκεια της δοκιμασίας άσκησης ήταν το αναμενόμενο με αύξηση στον αναερόβιο ουδό και σταδιακή πτώση στο σημείο της μέγιστης άσκησης [45].

Ο μέγιστος αερισμός ήταν σημαντικά χαμηλότερος στους ασθενείς στη μέγιστη άσκηση, όπως άλλωστε και η αναπνευστική εφεδρεία. Οι αποκρίσεις ήταν οι αναμενόμενες με βάση τη βιβλιογραφία [38], ενώ οι Savi και συν διαπίστωσαν παρόμοιες μεταβολές [47].

Οι υψηλότερες τιμές της κλίσης της γραμμικής σχέσης του αερισμού ως προς την παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα (αναπνευστικό ισοδύναμο ως προς το CO₂, VE/VCO₂) που βρέθηκαν στους ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς – αν και η διαφορά τους δε φτάνει το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας – μπορούν να εξηγηθούν από τις υψηλότερες απαιτήσεις σε αερισμό για την αποβολή των αντίστοιχων επιπέδων διοξειδίου του άνθρακα, οι οποίες εξάλλου αναμένονται σε ασθενείς με διαταραχές αερισμού αιμάτωσης ή/και αρχόμενες διαταραχές της πνευμονικής κυκλοφορίας [45]. Εκτός από την αναπνευστική παθοφυσιολογία, η φτωχή φυσική κατάσταση των ασθενών με την πρώιμη και αυξημένη ενεργοποίηση του αναερόβιου μεταβολισμού στους σκελετικούς μυς κρίνεται πως θα μπορούσε να εξηγήσει, τουλάχιστο μερικώς, το εύρημα αυτό. Από την άλλη, η μη στατιστικώς

σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών και υγιών ως προς το VE/VCO₂ μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς έχουν σχετικά μικρή ηλικία (μέση ηλικία=24,67) και ενδεχομένως δεν έχουν αναπτύξει ακόμη σημαντικές διαταραχές αερισμού / αιμάτωσης.

Όλοι οι ασθενείς ανέφεραν την κόπωση των κάτω άκρων και όχι τη δύσπνοια ως αίτιο διακοπής της άσκησης στην ΚΑΔΚ. Η παρατήρηση αυτή ενισχύει τη γενικότερη εντύπωση μιας επαρκώς διατηρημένης αναπνευστικής λειτουργίας των ασθενών κατά το χρόνο της δοκιμασίας και συμφωνεί και με άλλες βιβλιογραφικές αναφορές [32,46].

Οι φυσιολογικές τιμές της MIP των ασθενών είναι συμβατές με το ικανοποιητικό επίπεδο θρέψης και αναπνευστικής λειτουργίας τους. Οι υπολειπόμενες τιμές της MEP σε δύο περιπτώσεις δεν έχουν προφανή εξήγηση. Εξάλλου, η απουσία αντίστοιχων μετρήσεων στην ομάδα των υγιών δεν επιτρέπει την εξαγωγή συγκριτικών αποτελεσμάτων. Όπως προκύπτει από τη σχετική βιβλιογραφία δεν τεκμηριώνονται διαφορές στις μέγιστες αναπνευστικές πιέσεις μεταξύ υγιών και ασθενών με ΚΙ [48]. Επίσης, τα αποτελέσματα της δυναμομέτρησης δραγμού στους ασθενείς παρέχουν μόνο μια γενική πληροφόρηση για τη φυσική τους κατάσταση. Η μελέτη των Troosters και συν σε ασθενείς με ΚΙ αλλά περισσότερο επηρεασμένη αναπνευστική λειτουργία (FEV₁=65%±19) έδειξε ότι η δυναμομέτρηση του τετρακεφάλου και του δραγμού υπολείπεται σημαντικά στους ασθενείς με ΚΙ και βρίσκεται κάτω από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού στο 56% των περιπτώσεων [48]. Η απουσία δεδομένων από τη δυναμομέτρηση των κάτω άκρων, η οποία εξάλλου παρουσιάζει καλύτερη συσχέτιση με τη φυσική κατάσταση και το επίπεδο θρέψης και εξηγεί τη μειωμένη ικανότητα για άσκηση σε ενήλικες ασθενείς με ΚΙ [48], δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών σχετικών συμπερασμάτων από την παρούσα μελέτη.

Στη μελέτη αυτή, το παραγόμενο μέγιστο έργο δε φάνηκε να συσχετίζεται σημαντικά με άλλες παραμέτρους που προκύπτουν από την ΚΑΔΚ, αν και υπήρξε υποψία συσχέτισης με την αναπνευστική εφεδρεία και τον αναερόβιο ουδό.

Η κατανάλωση οξυγόνου στα δύο βασικά επίπεδα έργου που εξετάστηκαν (αναερόβιος ουδός και μέγιστη άσκηση) δε φάνηκε να συσχετίζεται σημαντικά με την FEV₁. Είναι γνωστό ότι πολλοί παράγοντες εκτός από την αναπνευστική λειτουργία επηρεάζουν την ικανότητα για άσκηση αλλά και ότι ο δείκτης FEV₁ δεν περιγράφει με συνέπεια τη λειτουργική κατάσταση του αναπνευστικού συστήματος, ιδιαίτερα στην ΚΙ. Η αναδρομική μελέτη των Pastré και συν έδειξε ότι η FEV₁ προβλέπει την VO₂peak όταν η λειτουργική επιβάρυνση είναι σημαντική (FEV₁<50%), ενώ σε ηπιότερη λειτουργική προσβολή η αναπνευστική εφεδρεία και το αναπνευστικό ισοδύναμο για το CO₂ είναι καλύτεροι δείκτες πρόβλεψης [49]. Η αδυναμία της μελέτης αυτής να αποδείξει μια συσχέτιση μεταξύ της FEV₁ και της VO₂ σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο κατά τη διάρκεια της ΚΑΔΚ μπορεί να εξηγηθεί από την περιορισμένη συμμετοχή της αναπνευστικής διαταραχής στην παθογένεια της άσκησης στην ΚΙ λόγω της καλά διατηρημένης αναπνευστικής λειτουργίας αλλά και

από το πολύ μικρό μέγεθος του δείγματος. Το ίδιο ασαφές είναι τα αποτελέσματα των συσχετίσεων της FEV1 με την αποδοτικότητα του αερισμού (VE/VCO₂).

Είναι σαφές ότι το πολύ μικρό μέγεθος του δείγματος που μελετήθηκε δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για ενδεχόμενες συσχετίσεις μεταξύ των φυσιολογικών παραμέτρων που μετρήθηκαν σε ηρεμία και των μεγεθών της ΚΑΔΚ, ούτε τις ομαδοποιήσεις των περιπτώσεων ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και τη μελέτη των σχετικών ευρημάτων. Ωστόσο, τα αποτελέσματα που εκτέθηκαν παραπάνω περιγράφουν τη λειτουργική κατάσταση στην οποία βρίσκεται ο πληθυσμός του συγκεκριμένου εργαστηρίου και αποτελούν τις τιμές αναφοράς για την παρακολούθηση της λειτουργικής κατάστασής του στο μέλλον. Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης αυτής είναι η έλλειψη δεδομένων για τη διαχυτική ικανότητα του πνευμονικού παρεγχύματος και την ανάπτυξη δυναμικής υπερδιάτασης κατά την άσκηση. Οι παράμετροι αυτές θα παρείχαν σημαντικές πληροφορίες για την ανταλλαγή των αερίων και την αποδοτικότητα του αερισμού των ασθενών και συσχετιζόμενες με την ικανότητα για άσκηση θα μπορούσαν να εξηγήσουν καλύτερα τα λειτουργικά τους ελλείμματα. Ακόμη, στα μειονεκτήματα της μελέτης συγκαταλέγεται η απουσία συσχετίσεων της ικανότητας για άσκηση και των άλλων παραμέτρων της ΚΑΔΚ με το μικροβιολογικό προφίλ, την ποιότητα ζωής και το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας των ασθενών.

Τέλος, θα μπορούσε να σχεδιαστεί μια άλλη μελέτη για να μελετηθεί η κινητική του οξυγόνου στον εν λόγω πληθυσμό, τόσο κατά περίπτωση όσο και σε συσχέτιση με άλλες παραμέτρους της γενικής κατάστασης και της φυσιολογίας του αναπνευστικού και του καρδιαγγειακού συστήματος (επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, συμπτώματα, διαχυτική ικανότητα του πνευμονικού παρεγχύματος, στατική και δυναμική υπερδιάταση, τοπική μυοκαρδιακή παραμόρφωση, κα), ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα για την αξία των προαναφερθέντων δεικτών στην αξιολόγηση της ικανότητας για άσκηση στην ΚΙ.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με ΚΙ που παρακολουθούνται στο ιατρείο ΚΙ είχαν καλά διατηρημένη αναπνευστική λειτουργία, παρά το γεγονός ότι η FEV1 τους διέφερε από αυτή των υγιών. Επίσης, παρά τη σχετικά ήπια επηρεασμένη FEV1, οι ασθενείς στο συγκεκριμένο στάδιο της νόσου τους παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερη ικανότητα για άσκηση από αυτή των υγιών και έφταναν νωρίς τον αναερόβιο ουδό. Η αναπνευστική εφεδρεία, αν και διατηρημένη σε φυσιολογικά επίπεδα, ήταν μικρότερη στους ασθενείς συγκριτικά με τους υγιείς. Το αναπνευστικό ισοδύναμο για το CO₂ στον αναερόβιο ουδό και στο μέγιστο της δοκιμασίας βρέθηκε υψηλότερο, όπως άλλωστε συμβαίνει συχνά σε ασθενείς με αναπνευστικές διαταραχές, χωρίς ωστόσο η διαφορά αυτή να είναι στατιστικώς σημαντική. Τέλος, η λειτουργία των αναπνευστικών μυών των ασθενών όπως εκτιμήθηκε έμμεσα από τις παραγόμενες μέγιστες αναπνευστικές πιέσεις (MIP και MEP) ήταν γενικά εντός των φυσιολογικών ορίων. Οι παράμετροι της αναπνευστικής λειτουργίας (FEV1) δε φάνηκε να σχετίζονται με τις

παραμέτρους της ΚΑΔΚ στην παρούσα μελέτη, ενδεχομένως επειδή η καλά διατηρημένη αναπνευστική λειτουργία των ασθενών δεν είχε αρνητική επίδραση στη ικανότητα τους για άσκηση, περιγράφοντας έτσι μια ομάδα ασθενών με ήπια νόσο. Τα παραπάνω υποδεικνύουν ότι η ικανότητα για άσκηση στους ασθενείς με ΚΙ που μελετήθηκαν περιορίστηκε πρωτίστως από την επηρεασμένη φυσική τους κατάσταση και δευτερευόντως από την υπολειπόμενη απόκριση του αναπνευστικού συστήματος κατά την άσκηση και ίσως από την έκπτωση της μυϊκής ισχύος τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Antoniou S, Elston C. Cystic Fibrosis. *Medicine* 2016;44(5):321-325
2. Almajed A, Lands LC. The evolution of exercise capacity and its limiting factors in Cystic Fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2012;13:195-199
3. Heberstreit H, Arets H, Aurora P et al. Statement on Exercise Testing in Cystic Fibrosis. *Respiration* 2015;90:332–351
4. Farrell P, Rosenstein B, White T et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus. *Report Pediatr* 2008;153(2):S4-S14
5. <http://www.cysticfibrosis.gr/el/>, τελευταία πρόσβαση 03/09/2016
6. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cystic Fibrosis* 2008 Sep;7(5):450-3
7. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245:1066-1073
8. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet* 2016;388:2519-31
9. Brennan ML, Schrijver Iris. A Review of Associated Phenotypes, Use of Molecular Diagnostic Approaches, Genetic Characteristics, Progress, and Dilemmas. *Mol Diagn* 2016;18:3-14
10. Mehta G, Macek M, Mehta A. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J Cystic Fibrosis* 2010;9:S5–S21
11. Kanavakis E, Efthymiadou A, Strofalis S et al. Cystic fibrosis in Greece: molecular diagnosis, haplotypes, prenatal diagnosis and carrier identification amongst high-risk individuals. *Clin Genet* 2003;63:400-9
12. Mall M, Hartl D. CFTR: cystic fibrosis and beyond. *Eur Respir J* 2014;44:1042-1054
13. Kelly T, Buxbaum J. Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. *Dig Dis Sci* 2015;60:1903-1913
14. Gelfond D, Borowitz D. Gastrointestinal Complications of Cystic Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:333-342
15. Marquette M, Haworth C. Bone health and disease in cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2016;20:S2-S5
16. Nazareth D, Walshaw M. A review of renal disease in cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2013;12:309-317
17. Elborn SJ, Bell SC, Madge SL et al. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2016;47:420-428
18. Legrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM et al. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr* 2007;151:85-9
19. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cystic Fibrosis* 2014;13:S23–S42
20. Nick JA, Chacon CS, Brayshaw SJ et al. Effects of Gender and Age at Diagnosis on Disease Progression in Long-term Survivors of Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 2010;182:614-626

21. Van Devanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK et al. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cystic Fibrosis* 2016;15:147-157
22. Boudreau V, Raynaud Q, Lehoux-Dubois C et al. Screening for Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Matching Pathophysiology and Addressing Current Challenges. *Can J Diabetes* 2016;40:466-470
23. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *J Dis Child* 1958;96(1):6-15
24. CFF Patient Registry. 2012 Annual Data Report to the Center Directors. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2013
25. Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J* 2015;46:133-41
26. Swezey NB, Ratjen F. The Cystic Fibrosis Gender Gap: Potential Roles of Estrogen. *Pediatric Pulmonology* 2014;49:309-317
27. Schultz A, Stick S. Early pulmonary inflammation and lung damage in children with cystic fibrosis. *Respirology* 2015;20:569-578
28. Welsh L, Robertson C, Ranganathan S. Increased Rate of Lung Function Decline in Australian Adolescents With Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2014;49:873-877
29. Kent L, Reix P, Innes JA et al. Lung clearance index: Evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2014;13:123-138
30. Simpson SJ, Mott LS, Esther CR et al. Novel endpoints for clinical trials in young children with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2013;7(3):231-243
31. Ramsey KA, Ranganathan S. Interpretation of lung function in infants and young children with cystic fibrosis. *Respirology* 2014;19:792-799
32. Horsley A, Siddiqui S. Putting lung function and physiology into perspective: cystic fibrosis in adults. *Respirology* 2015;20:33-45
33. Stevens D, Oades P, Williams C. Airflow limitation following cardiopulmonary exercise testing and heavy-intensity intermittent exercise in children with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 2015;174:251-257
34. Stevens D, Stephenson A, Faughnan ME et al. Prognostic relevance of dynamic hyperinflation during cardiopulmonary exercise testing in adult patients with cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2013;12:655-661
35. Labombarda F, Pellissier A, Ellafi M et al. Myocardial Strain Assessment in Cystic Fibrosis. *Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1037-45
36. Papadopoulou P, Fotoulaki M, Nikolaou A et al. Prevalence of malnutrition and obesity among cystic fibrosis patients. *Pediatrics International* 2014;56:89-94
37. Reid DW, Geddes LE, O'Brien K et al. Effects of inspiratory muscle training in cystic fibrosis: a systematic review *Clinical Rehabilitation* 2008;22:1003-1013
38. Urquhart DS, Vendrusculo FM. Clinical interpretation of cardiopulmonary exercise testing in cystic fibrosis and implications for exercise counselling. *Paediatr Respir Rev.* 2015;13:S1526-1531
39. Arena R, Sietsema K. Cardiopulmonary Exercise Testing in the Clinical Evaluation of Patients With Heart and Lung Disease. *Circulation.* 2011;123:668-680
40. Poulidou E, Nanas S, Papamichalopoulos A et al. Prolonged Oxygen Kinetics During Early Recovery From Maximal Exercise in Adult Patients With Cystic Fibrosis *Chest* 2001;119:1073-1078
41. Armeniakou E, Perpati G, Dimopoulos S et al. Prolonged Oxygen Kinetics During Constant Workload Submaximal Exercise Is Associated With Disease Severity in Adult Subjects With Cystic Fibrosis. *Respir Care.* 2015;60(8):1164-71

42. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Principles of Exercise Testing and Interpretation. 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2005, σελ 141
43. Evans JA, Whitelaw WA. The Assessment of Maximal Respiratory Mouth Pressures In Adults. *Respir Care* 2009;54(10):1348 –1359
44. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing* 2011;40(4):423-429
45. Forman D, Myers J, Lavie C et al. Cardiopulmonary Exercise Testing : Relevant But Underused. *Postgrad Med* 2010;122(6):68-86
46. Moorcroft AJ, Dodd ME, Morris J, Webb AK. Symptoms, lactate and exercise limitation at peak cycle ergometry in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2005;25:1050-1056
47. Savi D, Di Paolo M, Simmonds N et al. Relationship between daily physical activity and aerobic fitness in adults with cystic fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine* 2015;15:59-67
48. Troosters T, Langer D, Vrijssen B et al. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2009;33:99-106
49. Pastré J, Prévotat A, Tardif C et al. Determinants of exercise capacity in cystic fibrosis patients with mild-to-moderate lung disease. *BMC Pulmonary Medicine* 2014;14:74-81

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

RV	Residual Volume
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
CF	Cystic Fibrosis
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1st second
MIP	Maximal Inspiratory Pressure
MEP	Maximal Expiratory Pressure
DLCO	Diffusion Capacity for Carbon Monoxide
SpO ₂	Peripheral Oxygen Saturation
NPD	Nasal Potential Difference
FEF _{25-75%}	Forced Expiratory Flow at 25-75% (of FVC)
FVC	Forced Expiratory Capacity
TLC	Total Lung Capacity
LCI	Lung Clearance Index
IRT	Immunoreactive Trypsinogen,
CPET	CardioPulmonary Exercise Testing
ABPA	Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis
PASW	Predictive Analytic Software
BSA	Body Surface Area
BMI	Body Mass Index
RER	Respiratory Exchange Ratio
DIOS	Distal Intestinal Obstruction Syndrome
ENaC	Epithelial Na (Sodium) Channel
PERT	Pancreatic Enzyme Replacement Treatment
AT	Anaerobic Threshold
VT	Tidal Volume
VD	Dead Volume
6MWT	Six Minute Walk Test
mMFT	modified Munich Fitness Test
3MST	Three Minute Step Test
L	Liters
ml	Milliliters
kg	Kilograms

cm	Centimeters
m	Meters
min	Minutes
mmol	Millimole
ATP	Adenosine Triphosphate
PCr	Phosphocreatine (creatine phosphate)
SF ₆	sulfur hexafluoride
KI	Κυστική Ίνωση
ΚΑΔΚ	Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης