

Nutrición en fibrosis quística

Dr. Carlos Milla

The Stanford Cystic Fibrosis Center

Center for Excellence in Pulmonary Biology

Department of Pediatrics, Stanford University 770 Welch Rd. Suite 350. MC 5882.

Palo Alto, CA 94304; Ph: 650-723-5191; Fx: 650-723-5201

Si bien la fibrosis quística (FQ) es primariamente reconocida por la morbilidad pulmonar asociada a ella, las manifestaciones más tempranas que se notan en la mayoría de los pacientes están relacionadas con sus alteraciones gastrointestinales y nutricionales^(1,2). La ausencia de una función normal de la proteína de membrana CFTR (por sus siglas en inglés *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) conduce a anomalías en las glándulas exocrinas que son más notorias en el tracto gastrointestinal por la destrucción del tejido pancreático acinar debido a la obstrucción ductular⁽³⁾. Como resultado, existe una pérdida de la capacidad de secretar enzimas pancreáticas y bicarbonato a el duodeno, lo que caracteriza a la insuficiencia pancreática (IP). Una consecuencia directa es la ausencia de degradación enzimática de nutrientes en el lumen superior del intestino, así como un decremento en la capacidad de neutralizar la acidez del contenido gástrico que evacua en el duodeno⁽⁴⁾. Un efecto perjudicial adicional es la precipitación de sales biliares debido al bajo pH duodenal⁽⁵⁾.

La combinación de la falta de actividad enzimática y ausencia de sales biliares conduce a la mala absorción de nutrientes ingeridos -especialmente grasas- que se manifiesta por la diarrea y el retardo del crecimiento. Sólo una minoría de los pacientes con FQ están afectados por mutaciones leves en el CFTR y ello conlleva a la preservación de su actividad secretora pancreática y estar libres de malabsorción significativa temprano en la vida. Sin embargo, este subgrupo de pacientes están todavía en riesgo de perder su función pancreática con el paso del tiempo⁽⁶⁾. Si bien está claramente establecido que la función pulmonar de los pacientes con FQ es el principal factor de predicción de muerte y que la tasa anual de disminución del VEF₁ es la variable, más importante para predecir mortalidad^(7,8); los factores responsables de la progresión de la enfermedad pulmonar a largo plazo no se han identificado completamente; mas aún, los factores envueltos en la preservación de la función pulmonar no están claros.

Varios estudios clínicos indican que el estado nutricional desempeña un papel importante en la progresión de la enfermedad pulmonar^(9,10). Estudios longitudinales apuntan a una ventaja de supervivencia para los pacientes con un status nutricional óptimo^(11,12). Los valores de la función pulmonar en si no parecen repercutir tan fuerte, y por lo

tanto, la supervivencia aparece más fuertemente asociada al crecimiento y en particular a la ganancia en talla⁽¹³⁾. Un segundo hallazgo importante de los estudios longitudinales es que los programas de tratamiento que ponen un mayor énfasis en maximizar la ingesta calórica reportan consistentemente los mejores resultados^(11,14). La insuficiencia pancreática con malabsorción crónica, las infecciones respiratorias recurrentes (predominantemente pulmonares y de senos paranasales), la inflamación crónica y el gasto de energía incrementado en combinación con la ingesta subóptima son importantes factores determinantes de la desnutrición en pacientes con FQ. Además, el deterioro progresivo de la función pulmonar contribuye a la desnutrición al influir en el gasto de energía y la actividad. Es aun más importante el tomar en cuenta que la enfermedad pulmonar incluso en sus fases subclínicas es un contribuyente temprano para el estado nutricional de los pacientes⁽¹⁵⁾. Está también claramente reconocido que la enfermedad pulmonar obstructiva aumenta el gasto de energía dadas las altas exigencias del trabajo respiratorio⁽¹⁶⁾ y esto es prominente en pacientes mayores con enfermedad pulmonar severa⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

Sin embargo, la temporalidad real de la relación causal entre la desnutrición y la disfunción pulmonar en la FQ no está completamente establecida. Esto es difícil de elucidar mas aún teniendo en cuenta que los estudios clínicos en los bebés diagnosticados por despistaje neonatal han demostrado la presencia de un proceso inflamatorio activo en las vías respiratorias incluso antes de que la disfunción pulmonar sea clínicamente aparente⁽²¹⁻²³⁾.

La mayoría de las personas con FQ tiene una mayor necesidad de calorías, estimada entre un 120 y 150% de los requisitos normales. Esto se piensa que es en parte debido a un mayor gasto de energía en reposo (REE)⁽²⁴⁻²⁶⁾. Los estudios en niños con FQ consistentemente han encontrado un REE mayor en comparación con los niños no afectados y tanto en los niños con enfermedad muy leve⁽²⁷⁾ como en los niños con diferentes grados de severidad de su enfermedad⁽²⁸⁾. Esta información se ha tomado como sugestiva de la presencia de un defecto genéticamente determinado en el metabolismo de estos niños que incrementa sus requerimientos de energía.

Sin embargo, las investigaciones en los bebés diagnosticados por despistaje neonatal con el uso de la metodología más apropiada han demostrado que es el REE está dentro de los valores observados en bebés sin FQ^(31,32). Esta evidencia establece claramente que el gasto de energía en los bebés con FQ es comparable a los controles sanos y que el déficit

Correspondencia: The Stanford Cystic Fibrosis Center, Center for Excellence in Pulmonary Biology, Department of Pediatrics, Stanford University 770 Welch Rd. Suite 350. MC 5882. Palo Alto, CA 94304; Ph: 650-723-5191; Fx: 650-723-5201.

de crecimiento observado se explica en gran parte por la insuficiencia pancreática y malabsorción. También hay evidencia de que el REE aumenta sobre los valores previstos sólo una vez que la disfunción pulmonar se establece⁽³³⁾. Esto descarta la presencia de una alteración genéticamente determinada en el metabolismo de energía. Lo que sí está muy en claro es que la enfermedad pulmonar obstructiva progresiva aumenta los requerimientos de calorías a medida que aumenta el trabajo respiratorio⁽³⁴⁾.

Independientemente del origen o las razones del incremento en el gasto de energía, clínicamente la cuestión más pertinente de la influencia de la nutrición en la progresión de la enfermedad pulmonar sigue siendo incompleta de comprender. Es intuitivo asumir que durante las primeras etapas de crecimiento y desarrollo del niño, cualquier deficiencia puede afectar la tasa con la que los pulmones crecen y se convierte a su vez en un fuerte factor determinante para el desarrollo de la enfermedad pulmonar⁽³⁵⁾. Existe cierto apoyo a esta posibilidad en la observación de que los pacientes con FQ que no sufren de insuficiencia pancreática no sólo tienen mejores parámetros nutricionales, sino también una tasa más baja de deterioro pulmonar⁽³⁶⁾.

Los estudios realizados en los infantes con FQ diagnosticados a través del despistaje neonatal indican que la falla de crecimiento todavía ocurre en esta población de pacientes a pesar de su diagnóstico tan temprano^(23,37) y esto parece preceder al desarrollo de la enfermedad pulmonar⁽³⁷⁾. Thomson et al, en una evaluación prospectiva de su población de pacientes con FQ pudieron identificar una importante relación entre los cambios en el crecimiento y la función pulmonar⁽³⁸⁾. En su estudio, una acumulación de potasio corporal total dentro del rango esperado se asoció con una disminución del VEF I a una tasa de menos de la mitad que la observada en los niños que no pudieron acumular a un ritmo aceptable. Estos hallazgos sugieren que en las primeras etapas de la enfermedad pulmonar ciertos componentes de la masa corporal desempeñan un papel importante en la preservación de la función pulmonar.

La masa corporal puede entenderse como principalmente compuesta por 2 compartimentos: la masa libre de grasa (MLG) y la masa grasa (MG); con la MLG representando principalmente la masa muscular y reservas de proteínas y la MG representando los almacenes de energía. Tomando esto en cuenta, el peso corporal en si es un marcador indirecto de los almacenes de proteínas y energía y los cambios en el peso corporal medido en serie durante largos períodos en pacientes sin problemas de fluidos reflejan cambios en la masa de proteínas y/o reservas de energía. Los principales componentes de la MLG son el músculo esquelético, el agua y la masa ósea, con la masa muscular siendo el mayor componente en volumen.

Todos estos componentes se pueden calcular a través de medidas antropométricas, o más directamente con estudios de radioisótopos o a través de la absorción de rayos x de doble energía (DEXA por sus siglas en inglés), entre otros métodos⁽³⁹⁾. Los estudios que han investigado especifi-

camente los diferentes componentes de la masa corporal en los niños con FQ han sido inconsistentes en sus conclusiones, con algunos estudios encontrando diferencias importantes^(40,41), mientras que otros han encontrado sólo pequeñas diferencias no significativas^(42,43). El único estudio longitudinal a largo plazo realizado para investigar cambios en la composición corporal en niños con FQ^(44,45) reportó una asociación significativa entre la MLG y REE y también una divergencia con el tiempo en el incremento de la MLG entre los niños con FQ y los controles sanos.

Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para el posible papel de la nutrición en el desarrollo de la enfermedad pulmonar en la FQ. Si bien el aumento de peso por sí es importante, el mantenimiento de una masa muscular normal puede estar íntimamente conectado con tanto el crecimiento normal como con la preservación de la función pulmonar en niños con FQ. Hay varios reportes de un estado de catabolismo de proteínas en niños con FQ y pobre crecimiento⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾. La presencia de un retraso en el desarrollo de una MLG adecuada implica un menor desarrollo del músculo esquelético, que incluye los músculos respiratorios. Estudios utilizando medidas como las presiones inspiratoria y espiratoria máximas (PImáx y PEmáx) y la máxima ventilación voluntaria (MVV) han mostrado anomalías en el desempeño de la bomba respiratoria en pacientes con FQ con diferentes grados de disfunción pulmonar y especialmente con respecto a su potencia muscular respiratoria⁽⁵⁰⁻⁵²⁾.

Sin embargo, no se encuentra debilidad muscular respiratoria en niños con FQ con una función pulmonar normal en comparación con controles sanos; lo que implica que la pérdida de la masa muscular o su potencia precede al desarrollo de la enfermedad pulmonar⁽⁵³⁾. Estudios más recientes

Tabla 1.- Factores que determinan la malabsorción en la FQ. La presencia de estas anomalías gastrointestinales debería investigarse en pacientes que no responden a una terapia adecuada de reemplazo de enzimas pancreática.

Insuficiencia pancreática
Acidez luminal duodenal
Anomalías en la composición y precipitación de las sales vías biliares
Proliferación bacteriana en el intestino superior
Retraso en el vaciamiento gástrico
Anomalías en el tránsito y la motilidad intestinal
Anomalías en la mucosa intestinal
Síndrome obstructivo intestinal distal
Alteraciones en la flora intestinal

demuestran que el defecto en la masa muscular no es específico de la FQ y probablemente es secundario a el proceso infeccioso e inflamatorio crónico, ya que pacientes control con enfermedad pulmonar no debida a FQ demuestran un déficit similar en la extracción de oxígeno⁽⁵⁴⁾. Además, estudios sobre el efecto de la intervención nutricional para pacientes con FQ desnutridos han mostrado que, aunque no se pueden lograr constantemente mejorías en la función pulmonar, cambios positivos en la función muscular respiratoria pueden ser logrados⁽⁵⁵⁾.

De interés, un estudio reveló que la mejora de la VEF₁ lograda en pacientes con suplementos nutricionales por gastrostomía nocturna correlacionaban con cambios en la MLG, y no con cambios en la MG⁽⁵⁶⁾. También se ha observado que la reversión en el estado de catabolismo de proteínas estabiliza la función pulmonar y reduce el número de hospi-

talizaciones por exacerbación pulmonar aguda⁴⁸. Además, la experiencia acumulada con el uso de la hormona del crecimiento en los pacientes con FQ apunta a mejoras en la salud pulmonar y la MLG^(57,58). En estos pequeños ensayos clínicos controlados, la terapia prolongada condujo a mejoras en los parámetros de función pulmonar, en las medidas de fuerza muscular respiratoria, en las tasas de hospitalización y en ganancias en la capacidad de ejercicio en los pacientes asignados al tratamiento activo.

Es posible entonces que en FQ el efecto de la malnutrición sobre el desarrollo de la enfermedad pulmonar temprano en la vida sea el resultado de un crecimiento inadecuado del pulmón, así como un déficit en la bomba respiratoria en su capacidad de eficientemente conllevar las exigencias impuestas por la enfermedad de las vías respiratorias.

Tabla 2.- Hoja de evaluación nutricional utilizada en el centro de FQ de Stanford. La información especificada se utiliza para asignar una categoría de riesgo para el paciente.

Centro de la FQ de Stanford Protocolo de evaluación nutricional	
Hoja de trabajo del paciente	
Niños y adolescentes (2-20 años de edad)	
Peso	
Peso Actual (kg): _____	%il para edad: _____ Fecha actual: _____
Peso (kg) última visita: _____	Fecha última visita: _____
Cambio en el peso (Kg): _____	Numero de días entre visitas: _____
Ganancia de Peso por día (gm/día) _____	Puntos: _____
Talla	
Talla actual (cm): _____	%il para edad: _____ Fecha actual: _____
Talla (cm) última visita: _____	Fecha: _____ (<i>usar intervalo de 3 a 12 meses</i>)
Cambio en la Talla: _____	Velocidad de crecimiento anualizada (cm/año) _____ Puntos: _____
BMI: _____ (kg/cm ²)	%il para edad: _____ Puntos: _____
Adultos (Edad > 20 años)	
Talla actual (cm): _____	Peso actual (kg): _____ Fecha actual: _____
BMI: _____ (kg/cm ²)	Puntos _____
Peso Ideal (kg): _____	% Peso Ideal: _____ Puntos _____
Peso (kg) última visita: _____	% cambio en Peso: _____ Puntos _____
FEV1 Actual: _____	%-pred. Puntos _____
Puntos Totales: _____	Nivel de Riesgo _____

Tabla 3.- Protocolo de categorización del riesgo nutricional seguido en el centro de FQ de Stanford. La evaluación y clasificación se lleva a cabo en cada visita clínica y se basa principalmente en los datos antropométricos obtenidos.

Centro de la FQ de Stanford - Protocolo de evaluación nutricional			
Categorización pediátrica del nivel de riesgo nutricional			
	0 puntos de riesgo	1 punto de riesgo	2 puntos de riesgo
peso/talla	IMC \geq 50%il para edad	IMC 10 - 50 %il	IMC < 10 %il
velocidad de ganancia de peso*	<i>para IMC \geq 50 %il,</i> ganancia de peso \geq 10 %il <i>para IMC < 50 %il,</i> ganancia de peso > 50 %il	<i>para IMC \geq 50 %ile,</i> ganancia de peso \geq 10 %il por más de 3 meses <i>para IMC < 50 %ile,</i> ganancia de peso < 50 %il por más de 3 meses	pérdida de peso o no ganancia de peso por más de 6 meses.
velocidad de ganancia de talla**	ganancia de talla \geq 10 %il	ganancia de talla \leq 10 %il	mujer (hasta 14 años): no ganancia > 6 meses varón (hasta 15 años): no ganancia > 6 meses

*Las velocidades de ganancia esperadas para el peso y la talla son tomadas del estudio longitudinal de Fels: Baumgartner RN, Roche AF, Himes JH. Incremental growth tables: supplementary to previously published charts. Am J Clin Nutr 1986; 43: 711-722.

**La categorización de la velocidad de ganancia en la talla es ajustada para tomar en cuenta el estadio pubertal y la predicción del percentil de la talla adulta basada en la talla promedio de los padres. 1 punto se sustrae si el estadio pubertal está por debajo de los esperado para la edad actual y/o si el percentil de la talla esta dentro de lo predicho por el percentil basado en la talla promedio de los padres. El estadio pubertal se determina basado en las tablas de Tanner67 y la predicción de la talla adulta basada en la talla promedio de los padres se estima de acuerdo con las formulas de Luo et al⁽⁶⁸⁾.

Categorización adulta del nivel de riesgo nutricional

	0 puntos de riesgo	1 punto de riesgo	2 puntos de riesgo
IMC (Kg/m ²)	varon > 23 mujer > 22	varon \geq 20-22 mujer > 20-22	varon o mujer \leq 19
% peso ideal*	\geq 90%	85-89%	\leq 84%
Cambio en peso	estable o ganancia de peso	pérdida de peso \leq 5% en 3 meses	pérdida de peso > 5% en 3 meses
FEV ₁ %-pred.	>75% -predicho	40 - 75% -predicho	<40% -predicho

*Porcentaje del peso ideal se calcula dividiendo el peso actual entre el peso ideal y multiplicando por 100. El peso ideal se puede estimar utilizando las formulas de Budd et al⁶⁹, que se aplican para todas las edades:

Mujeres: peso ideal (kg) = $e^{(-0.3198 \times \ln(\text{Ht}^4) + 7.5767 \times \ln(\text{Ht}^3) - 63.306 \times \ln(\text{Ht}^2) + 222.74 \times \ln(\text{Ht}) - 299.6)}$

Varones: peso ideal (kg) = $e^{(-1.0504 \times \ln(\text{Ht}^4) + 20.689 \times \ln(\text{Ht}^3) - 151.4 \times \ln(\text{Ht}^2) + 490.3 \times \ln(\text{Ht}) - 592.49)}$

donde Ht es la talla en centímetros y Ln es el logaritmo natural.

Niveles de riesgo nutricional (todas las edades)			
bajo riesgo	riesgo moderado	alto riesgo	
0-1 punto	2-3 puntos	\geq 4 puntos	

Los principios básicos del manejo nutricional de los pacientes con FQ e IP incluyen el uso de terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas (TREP) y una dieta sin restricciones con contenido alto de proteínas y calorías⁽⁵⁹⁾. Guías de manejo están disponibles para el uso de TREP con el objetivo principal de lograr niveles adecuados de absorción de nutrientes y manteniendo las dosis dentro de rangos reconocidos como seguros^(60,61). La mayor parte de las guías de dosificación se basan en consenso y la evidencia limitada disponible de estudios pequeños.

Cabe señalar que evidencia reciente obtenida en un estudio con bebés con FQ apunta a niveles significativos de malabsorción residual aun cuando los bebés se trataron con dosis que se pueden considerar como dentro de un rango adecuado⁽⁶²⁾. Es además de mucha importancia el siempre tener en cuenta que varios factores más allá de la IP están involucrados en el proceso de malabsorción en pacientes con FQ y es probable que estos cambien con el tiempo y en función de los cambios en la salud (Tabla 1). Por lo tanto, simplemente maximizar las dosis de enzimas pancreáticas no necesariamente puede resultar en mejorías notables en la absorción⁽⁴⁾.

La intervención nutricional con suplementos ricos en calorías en pacientes con FQ se basa en la presunción de que la mejoría nutricional mejorará la función pulmonar. Sin embargo, como se señaló en una revisión Cochrane⁽⁶³⁾, hay una falta de pruebas firmes a través ensayos controlados para apoyar esta recomendación y mucho menos datos para orientar los tipos de intervenciones que pueden ser más eficaces. La revisión identificó la necesidad de ensayos aleatorios multicéntricos para evaluar la eficacia y los posibles efectos adversos de la alimentación suplementaria por sonda enteral en comparación con el suplemento oral y con la alimentación normal en niños con FQ. Sin embargo, el identificar que intervenciones serían de mayor valor (por ejemplo, suplementar energía vs. proteína vs. ejercicio adicional como un componente) depende en cierta medida en determinar que componentes de la masa corporal son más importantes en el mantenimiento de la función pulmonar y esto no está completamente claro con los estudios disponibles.

Desde el punto de vista clínico, lo que es evidente en muchos pacientes es que la ingesta de calorías por vía oral se ve frecuentemente afectada por la anorexia asociada con la infección respiratoria y el malestar abdominal por la malabsorción residual y los efectos secundarios de los medicamentos. También debe tenerse en cuenta que incluso con un control adecuado de la malabsorción de nutrientes utilizando TREP, los pacientes con FQ no llegan a satisfacer completamente sus requerimientos de mayor energía^(64,65).

En el centro de FQ de Stanford, un componente importante del manejo nutricional de los pacientes es la evaluación recurrente de su estado nutricional a través de los parámetros antropométricos. Además, al menos una vez al año los pacientes se someten a una evaluación más exhaustiva con análisis de composición de masa corporal y densidad ósea por DEXA, detección de diabetes por tolerancia oral a la

glucosa (OGTT), así como perfil bioquímico y evaluación de los niveles de micronutrientes. Según los datos antropométricos obtenidos en los encuentros clínicos rutinarios (Tabla 2), los pacientes se clasifican de acuerdo a su riesgo nutricional (Tabla 3).

El principal objetivo de esta clasificación es identificar a los pacientes en riesgo temprano de manera de intervenir apropiadamente en el momento cuando son más susceptibles a responder a la intervención. Además, esto asegura que se siga un protocolo uniforme para todos los pacientes a fin de disminuir la variabilidad en las prácticas de atención. Este enfoque proactivo para la identificación temprana del riesgo nutricional se ha convertido en un tema importante dentro de la red de centros de FQ en los Estados Unidos. Varios ejemplos de iniciativas de mejora de calidad de la atención enfocados en el manejo nutricional se han acumulado en la última década⁶⁶ e impulsados por una iniciativa patrocinada por la Fundación de FQ en los Estados Unidos.

En conclusión, los resultados de varios estudios clínicos y longitudinales consistentemente apuntan a una fuerte influencia del crecimiento y la nutrición en la enfermedad pulmonar de la FQ. Dado que temprano en la vida la deficiencia nutricional está determinada principalmente por la insuficiencia pancreática y malabsorción, se puede suponer que un apoyo nutricional agresivo con la administración de TREP adecuada debe conducir tanto a un crecimiento y desarrollo dentro de lo normal como a una preservación de la función pulmonar. Entonces, el estado nutricional del paciente con FQ debe de controlarse estrictamente a través de las visitas clínicas de rutina para permitir la intervención temprana una vez que se notan trastornos. Esto incluirá un incremento en la ingesta calórica en las primeras etapas de la enfermedad pulmonar y ser vigilantes de la sintomatología gastrointestinal y sus complicaciones. Teniendo en cuenta el progresivo deterioro de los pulmones que experimentan los pacientes con FQ, existe una necesidad imperiosa de identificar las intervenciones nutricionales más eficaces a través de estudios controlados a largo plazo y en particular en las primeras etapas de la enfermedad antes de que se produzca desnutrición importante.

REFERENCIAS

1. Davies JC, Alton EFW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ* 2007; 335: 1255-9.
2. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 154: 1229-56.
3. Durie PR. The pathophysiology of the pancreatic defect in cystic fibrosis. *Acta Paed Scand Supp* 1989; 363: 41-4.
4. James M, Littlewood SPW, Conway SP. Diagnosis and Treatment of Intestinal Malabsorption in Cystic Fibrosis. *Ped Pulmonol* 2006; 41: 35-49.
5. Robinson PJ, Smith AL, Sly PD. Duodenal pH in cystic fibrosis and its relationship to fat malabsorption. *Digestive Dis Scie* 1990; 35: 1299-304.
6. Walkowiak J, Lisowska A, Blaszczynski M. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: pancreatic sufficiency, pancreatitis and genotype. *Eur J Gastr Hepatol* 2008; 20: 157-60.
7. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *New Engl J Med* 1992; 326: 1187-91.
8. Milla CE, Warwick WJ. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. *Chest* 1998; 113: 1230-4.
9. Kraemer R, Rudeberg A, Hadorn B, Rossi E. Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value. *Acta Paed Scand* 1978; 67: 33-7.
10. Nir M, Lang S, Johansen HK, Koch C. Long-term survival and nutritional data in patients with cystic fibrosis treated in a Danish centre. *Thorax* 1996; 51: 1023-7.

11. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 583-91.
12. Lai HC, Corey M, FitzSimmons S, Kosorok MR, Farrell PM. Comparison of growth status of patients with cystic fibrosis between the United States and Canada. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 531-8.
13. Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Dietetic Assoc* 2001; 101: 438-42.
14. Corey M, Gaskin K, Durie P, Levison H, Forstner G. Improved prognosis in CF patients with normal fat absorption. *J Ped Gastroenter Nutr* 1984; 3 Suppl 1: S99-105.
15. Milla C. Nutrition and Lung Disease in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med* 2007; 28:12.
16. Wilson DO, Rogers RM, Hoffman RM. Nutrition and chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 1347-65.
17. Vaisman N, Pencharz PB, Corey M, Canny GJ, Hahn E. Energy expenditure of patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1987; 111: 496-500.
18. Elborn JS, Cordon SM, Western PJ, Macdonald IA, Shale DJ. Tumour necrosis factor-alpha, resting energy expenditure and cachexia in cystic fibrosis. *Clin Science* 1993; 85: 563-8.
19. Bell SC, Saunders MJ, Elborn JS, Shale DJ. Resting energy expenditure and oxygen cost of breathing in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1996; 51: 126-31.
20. Wilson DC, Pencharz PB. Nutrition and cystic fibrosis. *Nutrition* 1998; 14: 792-5.
21. Kirchner KK, Wagener JS, Khan TZ, Copenhaver SC, Accurso FJ. Increased DNA levels in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Medicine* 1996; 154: 1426-9.
22. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Gutierrez J P, Hull J, Olinsky A, Phelan EM, Robertson CF, Phelan PD. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1197-204.
23. Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, Stick, Stephen M, Robinson PJ, Robertson CF, Ranganathan SC. Lung Disease at Diagnosis in Infants with Cystic Fibrosis Detected by Newborn Screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 200901-00690C (ePub ahead of print).
24. Bell SC, Bowerman AM, Nixon LE, Macdonald IA, Elborn JS, Shale DJ. Metabolic and inflammatory responses to pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 553-9.
25. Dorlochter L, Roksund O, Helgheim V, Rosendahl K, Fluge G. Resting energy expenditure and lung disease in cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2002; 1: 131-6.
26. Girardet JP, Tounian P, Sardet A, Veinberg F, Grimfeld A, Tournier G, Fontaine JL. Resting energy expenditure in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterology & Nutrition* 1994; 18: 214-9.
27. Thomson MA, Wilmott RW, Wainwright C, Masters B, Francis PJ, Shepherd RW. Resting energy expenditure, pulmonary inflammation, and genotype in the early course of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996; 129: 367-73.
28. Lucas A, Prentice AM, Shepherd RW. Energy expenditure and cystic fibrosis. *Lancet* 1988; 2: 737.
29. Feigl RJ, Shapiro BL. Mitochondrial calcium uptake and oxygen consumption in cystic fibrosis. *Nature* 1979; 278: 276-7.
30. Bell CL, Quinton PM. Regulation of CFTR Cl⁻ conductance in secretion by cellular energy levels. *Am J Physiol* 1993; 264: C925-31.
31. Bronstein MN, Davies PS, Hambidge KM, Accurso FJ. Normal energy expenditure in the infant with presymptomatic cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995; 126: 28-33.
32. Bines JE, Truby HD, Armstrong DS, Phelan PD, Grimwood K. Energy metabolism in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2002; 140: 527-33.
33. Fried MD, Durie PR, Tsui LC, Corey M, Levison H, Pencharz PB. The cystic fibrosis gene and resting energy expenditure. *J Pediatr* 1991; 119: 913-6.
34. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr* 2000; 137: 374-80.
35. Elborn JS, Bell SC. Nutrition and survival in cystic fibrosis. *Thorax* 1996; 51: 971-2.
36. Gaskin KJ, Waters DL, Soutter VL, Baur L, Allen BJ, Blagojevic N, Parsons D. Body composition in cystic fibrosis. *Basic Life Sciences* 1990; 55: 15-21.
37. Assael BM, Casazza G, Iansa P, Volpi S, Milani S. Growth and long-term lung function in cystic fibrosis: A longitudinal study of patients diagnosed by neonatal screening. *Pediatric Pulmonol* 2009; 44: 209-15.
38. Thomson MA, Quirk P, Swanson CE, Thomas BJ, Holt TL, Francis PJ, Shepherd RW. Nutritional growth retardation is associated with defective lung growth in cystic fibrosis: a preventable determinant of progressive pulmonary dysfunction. *Nutrition* 1995; 11: 350-4.
39. Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1999.
40. Henderson RC, Madsen CD. Bone mineral content and body composition in children and young adults with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonol* 1999; 27: 80-4.
41. Spicher V, Roulet M, Schaffner C, Schutz Y. Bio-electrical impedance analysis for estimation of fat-free mass and muscle mass in cystic fibrosis patients. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 222-5.
42. Tomezsko JL, Scanlin TF, Stallings VA. Body composition of children with cystic fibrosis with mild clinical manifestations compared with normal children. *Am J Clin Nutrition* 1994; 59: 123-8.
43. Allen JR, Humphries IR, McCauley JC, Waters DL, Allen BJ, Baur LA, Roberts DC, Gaskin KJ. Assessment of body composition of children with cystic fibrosis (CF). *Applied Radiation & Isotopes* 1998; 49: 591-2.
44. Zemel BS, Kawchak DA, Cnaan A, Zhao H, Scanlin TF, Stallings VA. Prospective evaluation of resting energy expenditure, nutritional status, pulmonary function, and genotype in children with cystic fibrosis. *Pediatr Research* 1996; 40: 578-86.
45. Stettler N, Kawchak DA, Boyle LL, Probert KJ, Scanlin TF, Stallings VA, Zemel BS. Prospective evaluation of growth, nutritional status, and body composition in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutrition* 2000; 72: 407-13.
46. Holt TL, Ward LC, Francis PJ, Isles A, Cooksley WG, Shepherd RW. Whole body protein turnover in malnourished cystic fibrosis patients and its relationship to pulmonary disease. *Am J Clin Nutrition* 1985; 41: 1061-6.
47. Miller M, Ward L, Thomas BJ, Cooksley WG, Shepherd RW. Altered body composition and muscle protein degradation in nutritionally growth-retarded children with cystic fibrosis. *A J Clin Nutrition* 1982; 36: 492-9.
48. Shepherd RW, Holt TL, Thomas BJ, Kay L, Isles A, Francis PJ, Ward LC. Nutritional rehabilitation in cystic fibrosis: controlled studies of effects on nutritional growth retardation, body protein turnover, and course of pulmonary disease. *J Pediatr* 1986; 109: 788-94.
49. Shepherd RW, Holt TL, Johnson LP, Quirk P, Thomas BJ. Leucine metabolism and body cell mass in cystic fibrosis. *Nutrition* 1995; 11: 138-41.
50. Asher MI, Pardy RL, Coates AL, Thomas E, Macklem PT. The effects of inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 855-9.
51. Szeinberg A, England S, Mindorff C, Fraser IM, Levison H. Maximal inspiratory and expiratory pressures are reduced in hyperinflated, malnourished, young adult male patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 766-9.
52. Lands L, Desmond KJ, Demizio D, Pavlanis A, Coates AL. The effects of nutritional status and hyperinflation on respiratory muscle strength in children and young adults. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1506-9.
53. Hanning RM, Blimkie CJ, Bar-Or O, Lands LC, Moss LA, Wilson WM. Relationships among nutritional status and skeletal and respiratory muscle function in cystic fibrosis: does early dietary supplementation make a difference? *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 580-7.
54. Mark Rosenthal IN, Liz Edwards, Andrew Bush. Non-invasive assessment of exercise performance in children with cystic fibrosis (CF) and non-cystic fibrosis bronchiectasis: Is there a CF specific muscle defect? *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 222-30.
55. Mansell AL, Andersen JC, Muttart CR, Ores CN, Loeff DS, Levy JS, Heird WC. Short-term pulmonary effects of total parenteral nutrition in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1984; 104: 700-5.
56. Steinkamp G, von der Hardt H. Improvement of nutritional status and lung function after long-term nocturnal gastrostomy feedings in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124: 244-9.
57. Hardin DS, Ellis KJ, Dyson M, Rice J, McConnell R, Seilheimer DK. Growth hormone improves clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2001; 139: 636-42.
58. Schibler A, von der Heiden R, Birrer P, Mullis PE. Prospective randomised treatment with recombinant human growth hormone in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1078-81.
59. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenter Nutr* 2002; 35: 246-59.
60. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosis colonopathy. Consensus Committee. *J Pediatr* 1995; 127: 681-4.
61. Schibli S, Durie PR, Tullis ED. Proper usage of pancreatic enzymes. *Curr Opin Pulmonary Med* 2002; 8: 542-6.
62. Munk A, Duhamel J-F, Lamireau T, Le Luyer B, Le Tallec C, Bellon G, Roussey M, Foucaud P, Giniès JL, Houzel A, Marguet C, Guillot M, David V, Kapel N, Dyard F, Henniges F. Pancreatic enzyme replacement therapy for young cystic fibrosis patients. *J Cystic Fibrosis* 2009; 8: 14-8.
63. Conway SP, Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; CD001198.
64. Kawchak DA, Zhao H, Scanlin TF, Tomezsko JL, Cnaan A, Stallings VA. Longitudinal, prospective analysis of dietary intake in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996; 129: 119-29.
65. Morrison JM, O'Rawe A, McCracken KJ, Redmond AOB, Dodge JA. Energy intakes and losses in cystic fibrosis. *J Hum Nut Dietetics* 1994; 7: 39-47.
66. Leonard A, Davis E, Rosenstein BJ, Zeitlin P, Paranjape SM, Peeler D, Maynard C, Mogayzel PJ. Description of a standardized nutrition classification plan and its relation to nutritional outcomes in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Psych* 2009; jsp029 (ePub ahead of print).
67. Tanner JM. *Growth at adolescence*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.
68. Luo ZC, Low LC, Karlberg J. A comparison of target height estimated and final height attained between Swedish and Hong Kong Chinese children. *Acta Paediatr* 1999; 88:5.
69. Budd J, Warwick WJ, Wielinski CL. *A Medical Information Relational Database System (MIRDS)*. Computers & Biomedical Research 1988; 21: 15.