

Nutritional recommendations in children with chronic hepatitis C

Recomandări nutriționale la copiii cu hepatită cronică virală C

Ana-Simona Drochioi¹, Evelina Moraru², Mihaela Andrei-Corlade³, Ramona Diaconu³,
Cristian Drochioi³, Ioana-Andreea Sioustis³,
Angelica Cristina Marin², Magdalena Iorga⁴, Dana-Teodora Anton-Păduraru¹

¹Departamentul Medicina mamei și copilului,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România

²Secția clinică Pediatrie II, Spitalul de urgență pentru copii „Sf. Maria”, Iași, România

³Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România

⁴Departamentul Medicină preventivă și interdisciplinaritate,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România

ABSTRACT

Currently, chronic hepatitis C (HCV) is a major global problem with high impact on patients and their families. The liver influences the nutritional status through his role in the intermediary metabolism of macronutrients and micronutrients. Hepatitis C infection affect digestion and nutrient absorption, storage and metabolism, which can lead to deficiencies of vitamins, minerals and malnutrition. The authors present nutritional recommendations for children with HCV, a balanced diet of these patients containing all the nutrients is an important component of health, influencing treatment response and side effects.

Keywords: chronic hepatitis C, child, nutrition

REZUMAT

Actualmente, hepatita cronică virală C (HVC) reprezintă o problemă de importanță mondială cu mare impact asupra pacienților și familiilor acestora. Ficatul influențează statusul nutrițional prin rolul său în metabolismul intermediar al macronutrienților și micronutrienților. Infecția cu virus hepatitic C afectează digestia și absorbția nutrienților, depozitarea și metabolismul, ceea ce poate conduce la carențe de vitamine, minerale și malnutriție protein-calorică. Autorii prezintă recomandările nutriționale pentru copiii cu HVC, dieta echilibrată a acestor pacienți, conținând toate principiile nutritive fiind o componentă importantă a sănătății, influențând răspunsul la tratament, cât și efectele adverse.

Cuvinte cheie: hepatită cronică virală C, copil, nutriție

INTRODUCERE

Se estimează că aproximativ 170 milioane de persoane sunt infectate cu virusul hepatitic C, cu o rată de infectare de 3-4 milioane cazuri noi/an. Consecințele majore asupra ficatului date de virusul hepatitic C, indiferent de vârstă, sunt reprezentate de progresia către ciroză și potenția-

lele sale complicații: sindrom hemoragipar, insuficiență hepatică și carcinom hepato-celular. Din nefericire, peste 80% dintre infecțiile acute cu virusul hepatitic C sunt asimptomatice, iar 70-80% se cronicizează, determinând o morbiditate de lungă durată, mortalitate crescută și transmitere secundară (1).

Corresponding author:

Dr. Angelica-Cristina Marin

E-mail: angelica_marin31@yahoo.com

Article History:

Received: 12 May 2016

Accepted: 26 May 2016

În ciuda numeroaselor informații statistice de până acum, persistă încă multe întrebări, specialiștii trebuind să aprecieze cu foarte mare atenție riscurile și beneficiile atunci când se decide instituirea terapiei sau monitorizarea evoluției naturale a infecției cu virus hepatitic C, mai ales că variabilitatea sa genetică înaltă a zădărnicit până acum eforturile depuse pentru dezvoltarea unui vaccin eficient față de acest virus. Majoritatea experților în domeniu consideră că virusul trebuie eradicat chiar dacă afectarea hepatică nu este evidentă, tratând HVC ca pe o infecție, cu potențial permanent și imprevizibil de evoluție.

De aceea, obiectivul ideal al terapiei în HVC este eradicarea virusului din organism dovedită prin răspunsul viral susținut (ARN VHC nedetectabil la 12 sau 24 de săptămâni – în funcție de tipul de tratament folosit)". Totuși un număr considerabil de pacienți nu ating stadiul de „vindecare” cu medicația disponibilă în prezent întrucât noile strategii terapeutice aprobate pentru adulți care duc la eliminarea eficientă, de durată a virusului, la limitarea și chiar stoparea distrucției hepatice nu sunt încă aprobate la copii, necesitând studii ulterioare în vederea aprobării.

Nutriția poate juca un rol foarte important, deși gradul de implicare al acesteia nu a fost încă stabilit. Cu toate acestea ficatul este organul metabolic principal, având roluri biochimice și fiziologice complexe, multe dintre funcțiile sale fiind în interrelație. Acest fapt devine evident în disfuncțiile hepatice, când o mare parte dintre funcțiile ficatului sunt perturbate simultan. Datorită rolului sau direct în procesul nutrițional, alterarea funcției acestuia va avea impact asupra statusului nutrițional la persoanele infectate cu virus hepatitic C. Malnutriția nu este doar o complicație a hepatitei, dar poate duce la progresia acesteia. Anorexia, grețurile și vărsăturile, asociate cu HVC, pot duce la o ingestie deficitară a alimentelor, cu progresie spre malnutriție (2).

De obicei pacienții cu HVC nu sunt supuși restricțiilor dietetice, exceptând situațiile în care prezintă o afectare severă a ficatului, ciroză sau o altă afecțiune, cum ar fi diabetul sau boala celiacă. Așadar, terapia nutrițională ar trebui să fie aplicată individualizat.

Obiectivele terapiei nutriționale în HVC sunt:

- îmbunătățirea și echilibrarea energetică și proteică care facilitează regenerarea hepatocitului, ameliorează metabolismul ficatului și întregul status nutrițional.
- promovarea și menținerea balanței azotate, evitând producerea excesivă de amoniu provenit din catabolismul proteic endogen sau exogen.
- evitarea complicațiilor corelate cu rolul ficatului în metabolismul intermediar al carbohidraților, lipidelor și proteinelor.
- procurarea vitaminelor și mineralelor adecvate.
- evitarea dezechilibrului fluidelor și electroliților.
- tratarea sau reducerea simptomelor sau efectelor secundare ale tratamentului.
- prevenirea morbidității crescute corelată cu factorii nutriționali (3).

RECOMANDĂRI NUTRIȚIONALE

Necesarul caloric

Necesitățile energetice sunt crescute la pacienții cu încărcătură virală ridicată. Măsurarea consumului energetic poate varia considerabil la pacienții cu HVC și la cei cu afectare hepatică severă. Pentru a determina cât mai exact necesarul energetic se recomandă calorimetria indirectă. Dacă acest lucru nu este posibil, se poate utiliza o altă determinare a necesarului energetic, pe baza greutății uscate sau a unei greutăți ideale ajustate: 25-40 kcal/kg (4).

Aportul caloric va fi de:

- 100 kcal/kgc/zi la copiii cu vârstă cuprinsă între 1 și 10 ani.
- 50 kcal/kgc/zi la copiii cu vârstă peste 10 ani.

Atunci când se estimează necesarul energetic trebuie să luăm în considerare factori cum ar fi: obezitatea, prezența infecției, prezența ascitei, malnutriția sau alte afecțiuni. De exemplu, prezența ascitei crește necesarul energetic cu 10%.

Necesarul de proteine

Cele mai importante funcții ale ficatului în metabolismul proteic sunt: capacitatea de a sintetiza aminoacizi și alți compuși chimici relevanți din aminoacizi, dezaminarea aminoacizilor, producerea ureei pentru eliminarea amoniacului, sinteza proteinelor plasmaticе.

Consumul proteic trebuie ajustat în funcție de greutatea corporală și starea de sănătate. Recomandarea nutrițională pentru proteine este de 10-35% din rația calorică sau 3,5 g/kgc/zi la copilul mic și 1,5 g/kg/zi, la școlarul cu HVC. (5)

Referitor la sursa de proteine, există controverse în ceea ce privește tipul de proteine pe care ar trebui să-l conțină dieta pentru pacienții cu boli hepatice. Este posibil ca proteinele vegetale (de exemplu: fasole, linte, tofu) și proteinele lactice să fie mai bine tolerate decât cele non-lactice. Un studiu mic, dar bine condus a arătat că este posibil că proteinele vegetale să fie mai bine tolerate decât proteinele animale de către pacienții cu encefalopatie hepatică (6).

Aminoacizii cu catenă ramificată

În timp ce anumiți aminoacizi aromatici (tirozina, fenilalanina, triptofanul) sunt metabolizați în ficat, aminoacizii cu catenă ramificată (valina, leucina, isoleucina) sunt metabolizați în mușchii periferici și astfel nu suprasolicitează ficatul. Cu toate că nu există studii controlate, există dovezi că aminoacizii cu catenă ramificată pot fi utili la anumiți pacienți cu ciroză și encefalopatie hepatică care nu pot tolera consumul recomandat de proteine standard (7).

Folosirea formulelor nutriționale cu aminoacizi cu catenă ramificată ar trebui luată în considerare în funcție de caz; aceste formule fiind recomandate numai în cazurile cu encefalopatie severă și bilanț negativ al azotului.

Carbohidrații

În metabolismul carbohidraților ficatul îndeplinește următoarele funcții: depozitarea unor cantități mari de glicogen, conversia galactozei și fructozei în glucoză, gluconeogeneza, formarea multor produși chimici din produșii intermediari ai metabolismului carbohidraților.

Ficatul deține un rol important în menținerea concentrațiilor plasmaticе normale ale glucozei. Depozitarea glicogenului permite ficatului să elimine din sânge surplusul de glucoză, să îl stocheze și ulterior să îl repună în circulație când concentrația sangvină de glucoză începe să scadă prea mult.

Metabolismul defectuos al carbohidraților cauzat de alterarea producerii și depozitării de glucoză hepatică poate să scadă toleranța la glucoză. La pacienții cirofici s-a observat o diminuare a oxidării glucozei împreună cu o creștere a oxidării lipidelor, independent de statusul nutrițional. S-a observat o prevalență crescută a diabetului zaharat printre pacienții cu HVC și este posibil că virusul hepatitic C să contribuie la dezvoltarea diabetului: toleranța scăzută la glucoză, ca și consecință a rezistenței la insulină și hiperinsulinemie apar de obicei la pacienții cirofici, dintre care 20% dezvoltă diabet zaharat (8).

Recomandarea nutrițională pentru carbohidrați se estimează a fi între 45-50% din rația calorică sau 8-10 g/kgc/zi la copilul mic și 6-8 g/kgc/zi la școlarul cu HVC (5).

Lipidele

Deși majoritatea celulelor organismului metabolizează lipide, anumite reacții ale metabolismului lipidic au loc numai în ficat. Rolurile acestuia sunt: oxidarea acizilor grași pentru a degaja energia necesară altor funcții ale organismului, sinteza unor cantități mari de colesterol, fosfolipide și lipoproteine, sinteza lipidelor din proteine și carbohidrați.

Consumul de grăsimi nu este restricționat în mod obișnuit în bolile hepatice, având în vedere că ficatul este capabil să metabolizeze grăsimi și

să producă bilă pentru digestia grăsimilor chiar și atunci când este grav afectat. În post, acizii grași liberi din plasmă, precum și glicerolul și cetona sunt crescute.

Recomandarea nutrițională pentru lipide este estimată a fi între 20-35% din rația calorică sau 2-3 g/kgc/zi la copilul mic și 1-2 g/kgc/zi la școlarul cu HVC (5,9).

Steatoreea sau malabsorbția severă a grăsimilor, cauzată de sinteza și secreția redusă de acizi biliari s-a raportat la 40% dintre cirofici. Intoleranța la grăsime poate să apară ca urmare a unui flux biliar redus sau obstruat, unor medicamente sau anomalii ale tractului gastrointestinal.

Trigliceridele cu lanț mediu pot fi utilizate pentru a suplimenta dieta dacă apare malabsorbția deoarece ele sunt absorbite direct și rapid în circulația portală, iar absorbția lor nu depinde de intrarea în sistemul limfatic (10).

Pacienții cu steatoree mai mare de 10 g/zi pot avea de asemenea dificultăți în absorbția vitaminelor liposolubile, în timp ce vitaminele hidrosolubile sunt absorbite normal.

La pacienții cu ciroză s-au găsit cantități scăzute de acizi grași polinesaturați corelate cu statusul nutrițional și severitatea bolii hepatice. Cu toate că unii acizi grași polinesaturați sunt necesari pentru sănătate, ei sunt precursori puternici pentru radicalii liberi, care la rândul lor cresc stresul oxidativ într-o populație de pacienți care se află deja sub stres oxidativ. Este necesară realizarea unor studii ulterioare pentru a determina dacă consumul crescut de grăsimi ar trebui încurajat în această populație, utilizând acizii grași polinesaturați ca și sursă importantă de acizi grași esențiali (11).

Necesarul vitaminic

Vitamina A

Există dovezi ce sugerează că vitamina A ar putea juca un rol în prevenirea hepatocarcinomului. Depozitul de retinol seric și vitamina A totală hepatică sunt diminuate la pacienții cu ci-

roză față de pacienții sănătoși. În timp ce deficiența de vitamina A ar putea crește riscul de hepatocarcinom, excesul de vitamina A este hepatotoxic. Hepatotoxicitatea vitaminei A este crescută de etanol deoarece prezintă căi metabolice comune și pot fi așadar în competiție pentru metabolism. Un studiu american a demonstrat că indivizii cu afectare hepatică care au consumat alcool, au prezentat hepatotoxicitate indusă de vitamina A atunci când au luat suplimente în doze recomandate terapeutic (12).

Necesarul de vitamina A la copiii cu HVC cu vârstă cuprinsă între 1-3 ani este 300 μg/zi, între 4-8 ani – 400 μg/zi, iar pentru copiii mari și adulții – 600-800 μg/zi (5,13).

Vitamina C

Unele studii au raportat un nivel seric scăzut de vitamina C la persoanele cu hepatită C și porfirie cutanată tardivă (PCT). Persoanele cu hepatită C, fără PCT au prezentat un nivel normal de vitamina C; autorii au speculat că deficiența de vitamina C ar putea fi unul dintre factorii care contribuie la PCT. Natura pro-oxidantă puternică in vitro a complexului fier-ascorbat a condus la apariția unor întrebări cu privire la consumul de doze mari de suplimente cu vitamina C de către indivizii cu depozite mari de fier care ar putea contribui la afectarea oxidativă in vivo. Aceste întrebări s-ar putea extinde la cei cu hepatită C, având în vedere că se observă de obicei depozite crescute de fier în acest grup de pacienți (14).

Nu se știe care ar fi consumul optim și sigur de vitamina C pentru persoanele cu hepatită C, actualmente recomandându-se 10-25 mg/kgc/zi la copilul mic și 30-50 mg/kgc/zi la școlar (5).

Vitamina E

Vitamina E are importante proprietăți antioxidante, efect hepatoprotector și rol de reglare în sinteza proteinelor.

Nu este încă clar dacă vitamina E prezintă un rol în terapia de suport pentru copiii cu HVC. Sunt necesare studii mai ample pentru a investiga beneficiile suplimentării cu vitamina E ca și

terapie antioxidantă. Unele studii au arătat o îmbunătățire a funcției hepatice la pacienții care au primit 800 mg/zi de vitamina E timp de 3 luni. De asemenea se pare că vitamina E ar putea fi folosită în tratamentul crampelor musculare la pacienții cu ciroză, această fiind concluzia unui studiu realizat pe 13 pacienți tratați cu 200 mg de vitamina E de 3 ori/zi, timp de 4 săptămâni.

Aportul de vitamină E recomandat: 4-6 mg/kgc/zi la copilul mic și 7-10 mg/kgc/zi la școlarul cu HVC (6,15).

Vitamina B1 (Tiamina)

Unele studii sugerează că tiamina ar putea avea proprietăți antivirale. S-a demonstrat că reduce producția HIV in vitro și se pare că încetinește deteriorarea ficatului prin reducerea încărcăturii cu fier (16). Suplimentarea cu tiamină (100 mg/zi sub formă de tiamină hidroclohid timp de 3-4 ani) s-a corelat cu reducerea alaninaminotransferazei și diminuarea încărcăturii virale. Cu toate că pacienții cu hepatită virală C fără ciroză nu prezintă deficiența tiaminei, aria de deficiență a tiaminei este similară printre cei cu ciroză corelată cu alcoolul sau cu HCV (17).

Aportul de tiamină recomandat: 0,2-0,6 mg/kgc/zi la copilul mic și 0,7-1,2 mmg/kg/zi la școlarul cu HVC (18).

Fierul

Ficatul este principalul organ care depozitează fier. Un număr semnificativ de pacienți cu HVC prezintă o creștere moderată a conținutului de fier hepatic, acesta fiind de obicei normal sau doar ușor crescut în absența cirozei. Conținutul hepatic de fier a fost implicat ca și precursor al deteriorării hepatice la pacienții cu HVC. Creșteri ale transferinei și feritinei sunt obișnuite la pacienții cu HVC, mai ales dacă aceștia prezintă concomitent creșteri serice ale transaminazelor. Oricum, markerii serici ai depozitelor de fier nu reflectă cu acuratețe conținutul hepatic de fier, nici nu prezic rezultate clinice importante cum ar fi răspunsul la Interferon și progresia bolii (19).

Concentrația hepatică a fierului este unul dintre cei mai puternici predictorii ai răspunsului la monoterapia cu Interferon. În combinație cu Interferonul, flebotomia ar putea îmbunătăți eficiența antivirală în comparație cu administrarea doar de Interferon. Deși sunt necesare studii suplimentare, se pare că aceste concentrații crescute de fier hepatic nu influențează rata răspunsului virusologic față de terapia combinată Interferon-Ribavirina. (20).

Seleniul

Se speculează că seleniul ar avea un rol în tratamentul hepatitei virale C datorită funcției sale antioxidante, nivelurile scăzute de seleniu găsite de obicei la pacienții cu HIV sunt și mai mici din cauza coinfecției cu HCV și suplimentarea cu seleniu ar putea încetini multiplicarea virală în HIV. Momentan nu se cunosc implicațiile clinice pe termen lung și asupra ratei de supraviețuire ale terapiei cu seleniu. Nu există deocamdată studii care să confirme teoria că seleniul ar putea încetini reproducerea virusului hepatitic C(21). Nu se cunoaște încă consumul optim și sigur de seleniu pentru bolnavii cu hepatită C.

Zincul

S-a emis ipoteza că zincul ar putea crește răspunsul virusologic susținut. S-a găsit o legătură între deficiența zincului și deficitul imun. In vitro, zincul inhibă replicarea diversilor virusi, inclusiv HIV. S-a studiat recent efectul antiviral al zincului asupra virusului hepatitic C în cadrul unui mic studiu japonez ce a arătat o îmbunătățire a răspunsului la tratamentul cu Interferon prin administrarea de „Polaprezinc“ 150 mg/zi (echivalentul a 34 mg zinc elemental sub formă chelată) .

Aportul de Zinc este de 8-10 mg/zi la copiii cu HVC (5,22).

Calciul si magneziul

Deficiența de calciu ar putea fi corelată cu un status scăzut al vitaminei D sau prezența malabsorbției; corectarea anomaliei de baza ar putea reface echilibrul calciului. Vitamina D facilitează

absorbția calciului și depunerea sa în oase și dinți, asigurând o rezistență crescută a acestor structuri. Deficiența de magneziu ar putea să apară ca urmare a unui consum dietetic inadecvat, iar simptomele includ crampe musculare, oboseală, slăbiciune și grețuri.

Aportul de calciu recomandat este de 30 mg/kgc/zi la copilul mic și 50 mg/kgc/zi la școlarul cu HVC (6,23).

CONCLUZII

Ficatul este sediul central al întregii activități metabolice a organismului, fiind responsabil de

transformarea alimentelor în depozite de energie și de transformările chimice din care rezultă nutrienții necesari bunei funcționari a organismului.

Ficatul este implicat în reconstrucția celulară, eliberarea de energie și menținerea funcțiilor organismului în parametri normali.

Prin urmare, este importantă încurajarea copiilor cu hepatită virală C să obțină un status nutrițional optimal prin consumul echilibrat de alimente, activitatea fizică și medicație, pentru întărirea sistemului imun și susținerea regenerării hepatice.

BIBLIOGRAFIE

1. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus. *Hepatology* 2015; 62(3):932-954.
2. Jara P., Resti M., Hierro L., Giacchino R., Barbera C., Zancan L., et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis* 2003; 36:275-280.
3. Cara L.M., Mack C.M., Gonzalez-Peralta R.P., Gupta N., Leung D., Narkewicz M.R., et al. NASPGHAN. Practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:838-855.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2014, 60 j:392-420.
5. Walker A., Watkins B., Duggan C. Nutrition in Pediatrics, Basic Science and Clinical Applications, Third Edition, 2003, BC Decker Inc Hamilton, London, 686-698.
6. Watson R.S., Grimble G., Preedy V., Zibadi S. Nutrition in Infancy, Humana Press 2013; 2:77-90.
7. Baizhanova Z., Ignatova T.M., Nekrasova T.P. Metabolic syndrome and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Terapevticheskiy arkhiv* 2010; 82:51-56.
8. Management and Treatment of Hepatitis C Virus Infection: Recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol* advance online publication, 2012; doi: 10.1038/ajg.2012.48
9. Druml W., Fischer M., Pidlich J., et al. Fat elimination in chronic hepatic failure: long chain vs medium chain triglycerides. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 812-817.
10. Okita M., Sasagawa T., Tomioka K., et al. Habitual food intake and polyunsaturated fatty acid deficiency in liver cirrhosis. *Nutrition* 2002; 18(4):304-308.
11. Wirth S. Guidance for Clinical Trials for Children and Adolescents With Chronic Hepatitis C. *JPGN* 2011, 52(2): 233-237.
12. Umar M., Khan A.G., Abbas Z., Arora S., Asifabbas N., Elewaut A., et al. World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation global guidelines: diagnosis, management and prevention of hepatitis C April 2013. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(3):204-217. doi: 10.1097/MCG.000000000000050. PubMed PMID: 24504078.
13. Wendland B.E. Nutritional guidelines for persons infected with the hepatitis C virus: a review of the literature. [Review] *Can J Diet Pract Res* 2001; 62(1):7-15.
14. American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Manual of Clinical Dietetics, 6th ed. ADA and DC, October 2000 (Chapter 29:Liver Disease):124-136.
15. Trandafir Laura. Dieta în afecțiuni hepatice în Dana-Teodora Anton-Păduraru, (coordonator). Pediatrie-Suport de lucrări practice pentru specializarea Nutriție și Dietetică, Ed. Gr. T. Popa, UMF Iași, 2014:78-81.
16. Shoji S., Furuishi K., Misumi S., et al. Thiamine disulfide as a potent inhibitor of human immunodeficiency virus production. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 205(1):967-975.
17. Wallace A.E., Weeks W.B. Thiamine treatment of chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(3):864-868.
18. Levy S., Herve C., Delacoux E., et al. Thiamine deficiency in hepatitis C virus and alcohol-related liver diseases. *Dig Dis Sci* 2002; 47(3):543-548.
19. Herrine S.K. Approach to the patient with chronic hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2002; 136(10):747-757.
20. Ioannou G.N., Tung B.Y., Kowdley K.V. Iron in hepatitis C: villain or innocent bystander? [Review] *Semin Gastrointest Dis* 2002; 13(2):95-108.
21. Bozomitu Laura. Hepatita cronică la copil în lordache C. Tratat de Pediatrie. Editura "Gr.T.Popa" UMF Iași, 2011:626-638.
22. Milliman W.B., Lamson D.W., Brignall M.S. Hepatitis C – a retrospective study, literature review and naturopathic protocol. [Review] *Alternative Med Rev* 2000; 5(4):355-371.
23. Dietitians of Canada: Hepatitis C: nutrition care Canadian guidelines for health care providers. *Can J Diet Pract Res* 2003 Fall; 64(3):139-141. PubMed PMID: 12959661.