



Gdański Uniwersytet Medyczny

Wydział Lekarski

Wpływ suplementacji żywieniowej na  
przygotowanie pacjenta do zabiegu u chorych bez  
klinicznych cech niedożywienia – badanie  
prospektywne randomizowane

Praca doktorska

Autor: lek. Paweł Kabata  
Klinika Chirurgii Onkologicznej  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor: dr hab. n. med. Tomasz Jastrzębski  
Klinika Chirurgii Onkologicznej  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Gdańsk 2013

Pracę dedykuję mojej rodzinie,  
która wspierała mnie w najtrudniejszych momentach  
jej powstawania

Pragnę złożyć najserdeczniejsze podziękowania dla  
**Dr n. med. Macieja Świerblewskiego**  
za cały wysiłek włożony w nauczanie trudnej sztuki chirurgicznej

<b>SPIS TREŚCI</b>	<b>Strona</b>
1. Wstęp	4
1.1. Niedożywienie	4
1.2. Rys historyczny	8
1.3. Kliniczne cechy niedożywienia	10
1.4. Planowanie leczenia żywieniowego	16
1.5. Niedożywienie w chorobach nowotworowych	18
1.6. Aspekty psychologiczne niedożywienia	20
2. Cele badania	23
3. Materiał i metody	24
3.1 Statystyka	29
4. Wyniki	31
4.1. Wpływ doustnej suplementacji na stan odżywienia	31
4.2. Wpływ doustnej suplementacji na powikłania pooperacyjne	36
5. Dyskusja	38
5.1. Ograniczenia pracy	47
6. Wnioski	48
7. Bibliografia	49
8. Spis tabel i rycin	56
8.1. Tabele	56
8.2. Ryciny	56

# 1. WSTĘP

## 1.1. Niedożywienie

Niedożywienie jako problem kliniczny dotyczy prawie wszystkich dziedzin medycyny. Jest ono częstym problemem osób cierpiących na zapalne, zakaźne oraz nowotworowe choroby przewodu pokarmowego, a także osób starszych, u których jego wystąpienie związane jest z wyższą śmiertelnością [6, 16, 17, 31, 33, 36, 46, 51, 52]. Może ono też dotyczyć pacjentów z chorobami wieku dziecięcego, układu sercowo-naczyniowego, układu nerwowego oraz z zaburzeniami psychicznymi.

Według definicji Europejskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism - ESPEN) niedożywienie to stan wynikający z braku wchłaniania lub braku spożywania substancji żywieniowych, prowadzący do zmiany składu ciała, do upośledzenia fizycznej i mentalnej funkcji organizmu oraz wpływający niekorzystnie na wynik leczenia choroby podstawowej, będący skutkiem niedostatecznej podaży substancji odżywczych lub ich nadmiernej utraty oraz zwiększonego zapotrzebowania metabolicznego. Przyczyny tych zaburzeń mogą być różne:

- **Niedostateczna podaż** - Jednym z częstszych powodów niedostatecznej podaży są organiczne, w tym nowotworowe, choroby przewodu pokarmowego, powodujące zaburzenia motoryki oraz mechaniczną blokadę pasażu treści pokarmowych. Prowadzi to do występowania wymiotów oraz zastoju w obrębie przewodu pokarmowego, co uniemożliwia prawidłowe przyjmowanie pokarmów. Poza niemożnością prawidłowego spożywania pokarmów zaburzenia odżywienia mogą też występować w zespołach złego wchłaniania, w których substancje odżywcze dostarczane drogą przewodu pokarmowego nie mogą zostać przyswojone przez organizm. Dodatkowo mogą one powodować uporczywe biegunki, które z kolei są przyczyną powstawania i nasilania zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej. Duża grupa przyczyn niedostatecznej podaży substancji odżywczych to pośrednie lub bezpośrednie powikłania związane z leczeniem. Zaliczyć do niej można zarówno pacjentów leczonych chirurgicznie jak i tych, którzy poddani byli innemu intensywnemu leczeniu np. onkologicznemu. W przypadku pacjentów chirurgicznych najczęściej dochodzi do wtórnych zaburzeń przyjmowania i wchłaniania pokarmów po zabiegach resekcyjnych w obrębie przewodu

pokarmowego np. po usunięciu żołądka lub jelita cienkiego. Związane jest to z ograniczeniem podaży pokarmów przez pierwszych kilka dni po zabiegu do czasu wygojenia zespolenia, podczas gdy to właśnie w tym okresie pacjent ma zwiększone zapotrzebowanie na substancje odżywcze potrzebne do prawidłowego przebiegu procesów gojenia. Także w przypadku wystąpienia powikłań pod postacią nieszczelności zespołów chirurgicznych, często skutkujących zapaleniem otrzewnej lub uogólnionymi zakażeniami, możliwości prawidłowego odżywiania są ograniczone, przy jednoczesnym, nasilonym katabolizmie wynikającym z procesu chorobowego. Inną grupą chorych narażonych na wystąpienie niedożywienia wskutek niedostatecznej podaży są chorzy z zaburzeniami odżywiania na podłożu psychicznym. Do tej grupy zaliczają się zarówno pacjenci z jadłowstrętem psychicznym, których leczenie wymaga działania wielodyscyplinarnego zespołu od psychiatry po dietetyka, jak i chorzy w wieku podeszłym, u których zaburzenia te mają najczęściej podłoże psychoorganiczne lub wynikają z upośledzenia samodzielności i problemów z poruszaniem. Żywnienie tych chorych jest niezmiernie istotne, gdyż niedożywienie jest u nich często rozpoznawane zbyt późno, a związane z nim powikłania mogą okazać się śmiertelne. Częstym problemem jest też niewystarczające żywienie pacjentów przebywających w oddziałach szpitalnych. Jest to wynik nieprawidłowo zaplanowanego żywienia i źle dobranych diet lub braku nadzoru nad tym procesem, rzadziej jako skutek poszukiwania oszczędności. Instytucjami, których zadaniem jest kontrola procesu żywienia są Zespoły Żywieniowe [60]. Są to osobne jednostki szpitalne, które zgodnie z obowiązującym prawem (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 Września 2011 w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego) muszą działać w każdym szpitalu udzielającym świadczeń w trybie hospitalizacji planowych i prowadzących leczenie żywieniowe. W skład takiego Zespołu wchodzi lekarz, pielęgniarka i dietetyk posiadający odpowiednie doświadczenie w prowadzeniu leczenia żywieniowego.

- **Nadmierna utrata substancji odżywczych** - jest najczęściej związana z rozległymi oparzeniami i owrzodzeniami oraz może występować w przypadku trudno gojących się przetok jelitowych. Ubytki skóry oraz tkanek miękkich tworzą duże powierzchnie przez które płyny tkankowe, a wraz z nimi białka, elektrolity i inne substancje potrzebne do prawidłowego gojenia są tracone przez organizm w sposób niekontrolowany. Dodatkowo aktywacja procesów zapalnych wskutek uszkodzenia

tkanek oraz wysoki katabolizm jeszcze bardziej nasilają ten efekt. Skutkuje to bardzo szybkim narastaniem cech niedożywienia, które z kolei wtórnie zaburza procesy prawidłowego gojenia, oraz zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń. Brak wdrożenia leczenia żywieniowego powoduje powstanie mechanizmu błędnego koła w którym jeden proces patologiczny wyzwała i nasila kolejne.

- **Stany zwiększonego zapotrzebowania na substancje odżywcze** - Występują one w wielu dziedzinach medycyny, mimo iż nie wszystkie z nich są identyfikowane jako potencjalne źródła niedożywienia. Najczęściej wzrost zapotrzebowania na białko i inne substancje odżywcze wynikający ze zwiększonego zużycia będzie spotykany u chorych w okresie rekonwalescencji po zabiegach chirurgicznych. Nawet w prawidłowym przebiegu procesów gojenia, substancje budulcowe są niezwykle potrzebne, aby umożliwić prawidłowy wzrost zespoleń oraz naprawę uszkodzonych tkanek. Niedostarczanie tych substancji może bezpośrednio wpłynąć na zaburzenie prawidłowości tych procesów i prowadzić do wystąpienia powikłań. Także niektóre niechirurgiczne choroby, których przebieg wiąże się ze znacznie wzmożonym metabolizmem np. ciężka nadczynność tarczycy, mogą powodować zaburzenia w stanie odżywienia, chociaż najczęściej nie są one tak nasilone, jak we wcześniej opisanych sytuacjach.

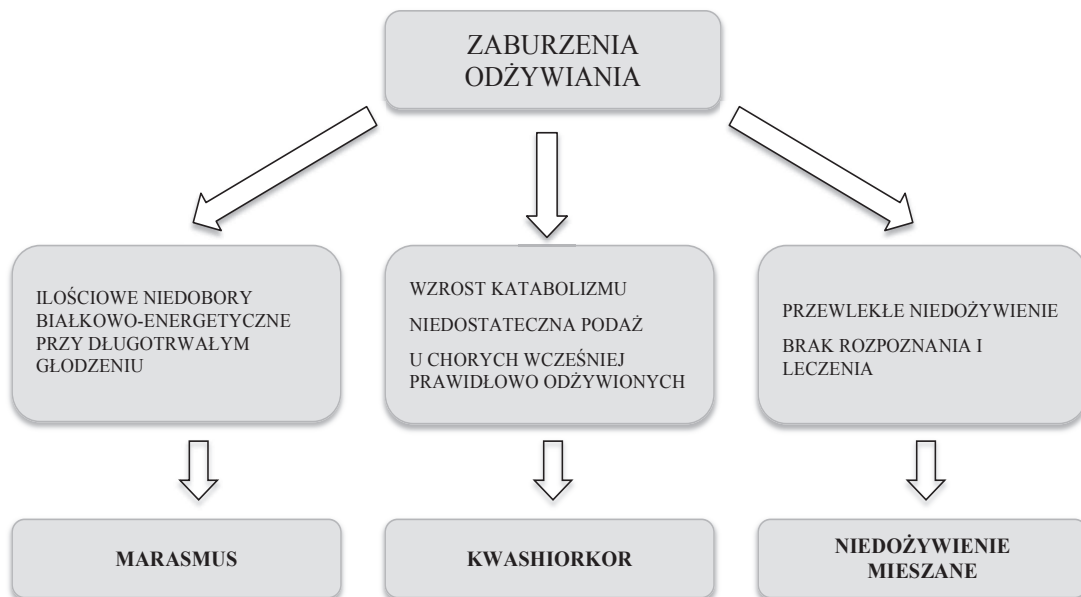
Wystąpienie niedożywienia, oraz możliwości późniejszego jego leczenia są w dużej mierze zależne od bezpośredniej przyczyny i rodzaju choroby prowadzącej do jego rozwoju [Ryc. 1]. W klasyfikacji zaburzeń odżywiania wyróżniamy trzy główne mechanizmy powstawania niedożywienia. Są to:

- **Marasmus** - jest to rodzaj niedożywienia, który powstaje w wyniku ilościowych niedoborów białkowo-energetycznych rozwijających się w przebiegu długotrwałego głodzenia. Najczęściej występuje ono u pacjentów z zaburzeniami lub brakiem możliwości połykania (nowotwory, ciężkie urazy, pacjenci nieprzytomni, choroby neurologiczne) oraz z zaburzeniami psychicznymi (jadłowstręt psychiczny, osoby w wieku podeszłym). Objawia się on spadkami masy ciała, głównie masy mięśniowej, osłabieniem oraz obniżeniem odporności. Dodatkowo mogą mu towarzyszyć niedokrwistość, zaburzenia oddychania i krążenia, upośledzenie wchłaniania.
- **Kwashiorkor** - jest zaburzeniem spowodowanym zarówno ilościowymi jak i jakościowymi niedoborami pożywienia, pojawiającymi się najczęściej w wyniku

wystąpienia nasilonego katabolizmu i niedostatecznego odżywiania u chorych uprzednio prawidłowo odżywionych. Obserwowany jest najczęściej u dzieci w ubogich krajach oraz chorych z ciężkimi powikłaniami chirurgicznymi nie leczonych żywieniowo. Do typowych objawów należą zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, osłabienie oraz zaniki tkanki mięśniowej i tłuszczowej, które maskowane są obrzękami oraz wysiękami w jamach ciała (wodobrzusze).

- **Niedożywienie mieszane** - występuje u chorych przewlekle niedożywionych, u których nie zostało ono rozpoznane i prawidłowo leczone. Objawia się ono spadkiem masy ciała i poziomu białka całkowitego oraz zaburzeniami odporności komórkowej i gospodarki wodno-elektrolitowej [61].

**Ryc. 1 Mechanizmy powstawania zaburzeń odżywiania**



Negatywny wpływ niedożywienia na organizm człowieka został szeroko przebadany i udowodniony. Powoduje ono szereg zaburzeń w funkcjach fizjologicznych wielu układów, których niekorzystne skutki mogą się nakładać i wzajemnie nasilać.

Tkanka mięśniowa pod wpływem głodzenia zanika, a także pogarsza się jej funkcjonowanie. Już kilkugodzinne głodzenie może wpływać na osłabienie funkcji i skurczu komórek mięśniowych, które odzyskują swoją sprawność po ponownym włączeniu żywienia oraz odbudowie utraconej masy mięśniowej. Utrata masy mięśniowej związana z głodzeniem obejmuje także przeponę i mięśnie międzyżebrowe, co bezpośrednio wpływa na gorsze funkcjonowanie układu oddechowego. Spowodowane to jest zmniejszeniem wentylacji poprzez jej restrykcyjne zaburzenie.

Uszkodzeniu ulegają także mechanizmy neuronalnej kontroli oddychania oraz reakcji na hipoksję i hiperkapnię. Skutkuje to zwiększonym ryzykiem wystąpienia zapalenia płuc oraz trudności w przywróceniu funkcji oddechowej np. u osób mechanicznie wentylowanych [66].

Układ krążenia jest kolejnym, który reaguje na zaburzenia odżywiania upośledzeniem prawidłowego funkcjonowania. Także w tym przypadku mechanizm niekorzystnego wpływu jest wielokierunkowy. Wraz z utratą masy mięśniowej zmniejsza się wielkość serca, co powoduje wystąpienie jego niewydolności. Zmniejszenie rzutu serca wpływa na rozwój obwodowej niewydolności krążenia skutkującej powstawaniem obrzęków i zaburzeń przepływu oraz przednerkowej niewydolności nerek. Jej skutkiem są zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, które mogą wpływać na funkcjonowanie serca poprzez zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu.

Prawidłowe działanie przewodu pokarmowego w dużej mierze związane jest ze stanem i funkcją enterocytów. Odżywanie tych komórek odbywa się bezpośrednio ze światła przewodu pokarmowego, przez przesuwaną się pokarm. Jego obecność jest także stymulatorem ich odnowy. Brak tej stymulacji powoduje nieprawidłowości w działaniu śluzówki przewodu pokarmowego, a przez to zaburzenia wchłaniania i związane z nimi uporczywe biegunki dodatkowo nasilające stan niedożywienia. Zwiększona przepuszczalność bariery śluzówkowej dla bakterii jelitowych może, przy współistniejących zaburzeniach odporności powodować uogólnione zakażenia. Spadek odporności związany jest z upośledzoną odpornością komórkową, głównie w zakresie czynności limfocytów T oraz fagocytozy i mechanizmów wewnątrzkomórkowych, jako wykładnik upośledzenia układu dopełniacza. Z tym także związane jest utrudnione i zaburzone gojenie ran.

## **1.2. Rys historyczny**

Ocena oraz poprawa stanu odżywienia od zawsze interesowała badaczy. Pierwsze zapisy eksperymentów medycznych z oceną poprawy stanu odżywienia pochodzą z ksiąg Starego Testamentu (Księga Daniela, Dn 1, 1-16), gdzie opisano jak król babiloński Nabuchodonozor nakazał swoim dworzanom spożywać przez 3 lata potrawy królewskie złożone w większości z mięsa i pić wino. Kilku dworzan jednak wytrzymało się z tego nakazu i poprosiło by podawać im jarzyny i wodę przez 10 dni. Po tym



okresie zauważono, że ich wygląd był „lepszy i zdrowszy” niż tych, którzy otrzymywali jedzenie królewskie. Eksperyment ten, spełniający współczesne kryteria badania klinicznego z grupą kontrolną, otwiera też długą historię prowadzenia badań klinicznych. Innym znanym przykładem badania, w którym zmiana diety wpłynęła na stan zdrowia badanych pacjentów jest badanie Jamesa Lind z 1747 r. [10] Lind, który pracował na statku jako chirurg, zauważył wśród marynarzy wysoką śmiertelność z powodu szkorbutu. Wybrał on grupę 12 najbardziej podobnych do siebie marynarzy, prezentujących podobne objawy. Wszystkim pacjentom zalecił tę samą dietę do której dodawał różne „lekarstwa” – m.in. cydr, ocet, wodę morską, oraz cytrusy. Zauważył że najlepsze efekty przyniosło zastosowanie cytrusów, później cydru, co sprawiło, że marynarze po 6 dniach mogli wrócić do pracy.

We współczesnych bazach danych pierwsze artykuły dotyczące niedożywienia pochodzą z lat 20 XX wieku. Tidmarsh w pracy z 1923 roku opisał najczęstsze mechanizmy powstawania niedożywienia u dzieci w wieku szkolnym. Poza czynnikami fizycznymi, jak choroba gardła, zwrócił on uwagę na silny wpływ aspektów psychologicznych, takich jak przemęczenie egzaminami czy smutek z powodu zaginięcia siostry oraz aspektów środowiskowych na rozwój niedożywienia u dzieci [69]. W tych czasach nastąpił też znaczny postęp w wiedzy biochemicznej. Poznano strukturę białek, zidentyfikowano aminokwasy i poznawano ich rolę w funkcjonowaniu organizmu człowieka. W swoich badaniach Rose zidentyfikował niezbędne dla człowieka aminokwasy [24]. W końcu rozpoczęto badania nad metodami dostarczania poszczególnych składników odżywczych do organizmu człowieka. Rozpoczęto też próby z podawaniem do przewodu pokarmowego hydrolizatów białkowych. W 1945 roku Emerson i Binkley w badaniu na grupie żołnierzy z ciężkimi ranami klatki piersiowej opisali korzystny wpływ dożylną podaży mieszanki aminokwasów na przyrost masy ciała. Zauważyli oni że dodanie do doustnej diety białkowej wlewu 10 kluczowych aminokwasów wspomaga ich zużywanie i wbudowywanie [28]. Po publikacji przez Rose’a w 1949 wyników swoich badań nad zapotrzebowaniem organizmu ludzkiego na aminokwasy kolejni badacze zainteresowali się problemem zapotrzebowania pacjentów chirurgicznych na białko.

Równoległe do badań nad poprawą stanu odżywienia i rozwoju wiedzy o prawidłowym żywieniu rozwijały się metody dostarczenia substancji żywieniowych do przewodu pokarmowego. Już starożytni Grecy i Egipcjanie używali wlewk doodbytniczych złożonych z mleka, wina i serwatki, w celu poprawy stanu zdrowia

oraz ochrony jelita w stanie zapalnym i leczenia biegunek. Z powodu trudności technicznych w dostępie do górnego odcinka przewodu pokarmowego, ta metoda była przez kolejne wieki stosowana jako jedyny bezpośredni dostęp do przewodu pokarmowego. Przełom nastąpił w roku 1598 kiedy to Capivaccus użył skórzanej rurki wprowadzonej do przełyku do podania substancji odżywczej. Metoda ta była stopniowo udoskonalana w XVII i XVIII wieku, najpierw przez Von Helmonta i Boerhave'a, a później Johna Huntera który używał podobnego zgłębnika do podaży zmiksowanego jedzenia przy użyciu strzykawki. Gumowa rurka została po raz pierwszy użyta na początku XIX wieku. XX wiek przyniósł rozwój metod bezpośredniego dostępu do jelita cienkiego [24].

### **1.3. Kliniczne cechy niedożywienia**

Warunkiem koniecznym do prawidłowego leczenia i zapobiegania niedożywieniu jest jak najwcześniejsze jego rozpoznanie oraz zidentyfikowanie czynników sprzyjających jego wystąpieniu. Niestety najczęściej ma to miejsce stosunkowo późno, kiedy leczenie jest trudniejsze, dłuższe i bardziej kosztowne. Sytuacja ta dotyczy nie tylko pacjentów ambulatoryjnych, lecz także hospitalizowanych. Według wytycznych ESPEN niedożywienie można rozpoznać w przypadku stwierdzenia u pacjenta mimowolnej utraty masy ciała  $>10\%$  masy wyjściowej w ciągu 6 miesięcy, wartości BMI  $<18,5$  lub poziomu albumin w surowicy  $<35$  g/l [17, 61]. Jednakże dużo ważniejsza z punktu widzenia planowania leczenia jest wczesna identyfikacja chorych o wysokim ryzyku wystąpienia niedożywienia. Pozwala ona na wcześniejsze przygotowanie pacjenta, co ma szczególne znaczenie u chorych poddawanych intensywnemu i ciężkiemu leczeniu, jak leczenie operacyjne czy chemioterapia. W tym celu stosowane są rozmaite skale oceny ryzyka niedożywienia. Są to szybkie testy pozwalające na ocenę ryzyka, oraz ustalenie wskazań do zastosowania interwencji żywieniowej. W publikacjach naukowych różni autorzy sugerują stosowanie różnych metod diagnostycznych w zależności od charakterystyki populacji zagrożonej niedożywieniem. W Polsce od 1 Stycznia 2012 ocena stopnia ryzyka niedożywienia została wprowadzona jako obowiązkowy element dokumentacji medycznej pacjenta, któremu udzielane są świadczenia zdrowotne w oddziałach szpitalnych [61].

**Ryc. 2 Skala NRS 2002**

<b>OCENA RYZYKA ZWIĄZANEGO ZE STANEM ODŻYWIENIA (NUTRITIONAL RISK SCORE, NRS 2002)</b>			
<b>Pogorszenie stanu odżywienia</b>		<b>Nasilenie choroby (zwiększone zapotrzebowanie)</b>	
Brak = 0	Prawidłowy stan odżywienia	Brak = 0	Zwykłe zapotrzebowanie
Lekkie = 1	Utrata masy ciała > 5 % w ciągu 3 miesięcy lub Spożycie pokarmu 50-75% w ostatnim tygodniu	Lekkie = 1	Np. złamanie uda Choroby przewlekłe (zwłaszcza powikłane) - marskość wątroby, POChP Radioterapia
Średnie = 2	Utrata masy ciała > 5% w ciągu 2 miesięcy lub BMI 18,5-20,5 + zły stan ogólny lub Spożycie pokarmu 25-50% potrzeb w ostatnim tygodniu	Średnie = 2	Rozległe operacje brzuszne Udar mózgu Chorzy w wieku podeszłym – leczenie przewlekłe Pooperacyjna niewydolność nerek Chemioterapia
Ciężkie = 3	Utrata masy ciała > 5 % w ciągu 1 miesiąca lub BMI <18,5 + zły stan ogólny lub Spożycie pokarmu 0-25% potrzeb w ostatnim tygodniu	Ciężkie = 3	Uraz głowy Przeszczep szpiku Chory w oddziale Intensywnej Terapii
<b>Jeżeli wiek chorego przekracza 70 lat + 1 pkt</b>			
Nasilenie:		Nasilenie:	Suma punktów:
Wynik: ≥3 – wskazane leczenie żywieniowe <3 – rozważ postępowanie zachowawcze, powtórz badanie za tydzień.			
..... podpis i pieczęć lekarza leczącego		..... podpis i pieczęć członka zespołu żywienia	

Najczęściej stosowane w tym celu są skale NRS 2002 (Nutritional Risk Score) oraz SGA (Subjective Global Assessment). Skala NRS 2002 jest oparta na ocenie pogorszenia stanu odżywienia oraz nasilenia choroby i zwiększenia zapotrzebowania na substancje odżywcze [Ryc. 2]. Poszczególnym stopniom przypisane są wartości

punktowe, których wartość po zsumowaniu wskazuje na konieczność wdrożenia leczenia żywieniowego. Z kolei skala SGA oparta jest na subiektywnej ocenie stanu odżywienia pacjenta przez osobę badającą [Ryc. 3]. Poza utratą masy ciała oraz oceną zapotrzebowania energetycznego organizmu uwzględnia ona zmiany w przyjmowaniu pokarmów, objawy towarzyszące chorobie, wydolność fizyczną oraz elementy badania fizykalnego. Jest ona uznana, potwierdzoną w licznych badaniach metodą, która dobrze koreluje z parametrami obiektywnymi (antropometrycznymi, biochemicznymi), wskaźnikami śmiertelności oraz jakości życia [29]. Wadą tej metody jest stosunkowo niska czułość w zakresie wykrywania krótkoterminowej poprawy stanu odżywienia. W związku z powyższym Ottery [58, 59] w 1994 roku zaproponował jej modyfikację, zaprojektowaną z myślą o pacjentach onkologicznych. W porównaniu z poprzednią, skala PG-SGA (Patient Generated Subjective Global Assessment) zawiera dodatkowe pytania o objawy towarzyszące chorobie oraz krótkotrwałą utratę masy ciała. Część ankietowa tej skali dotycząca wywiadu chorobowego jest uzupełniana przez pacjenta, po czym lekarz lub pielęgniarka uzupełniają część związaną z badaniem fizykalnym. Każdej części formularza przypisane są odpowiednie wartości punktowe, które następnie są sumowane i na ich podstawie ustalane są wskazania do zastosowania interwencji żywieniowej. Przewaga tej skali nad jej pierwowzorem polega na zamianie grupowania chorych (stopień A, B lub C) na ocenę w skali ciągłej (0-9 punktów i powyżej 9). Wyniki od 0 do 8 punktów oznaczają brak zagrożenia niedożywieniem. Pacjenci, u których stwierdzono powyżej 9 punktów są zagrożeni niedożywieniem. Autorzy skali zalecają u tych pacjentów działania mające na celu zmniejszenie wpływu objawów choroby np. wymiotów czy biegunek oraz rozważenie różnych opcji żywieniowych. Jednakże zalecenia te nie są wystarczająco precyzyjne aby na ich podstawie podejmować jednoznaczne decyzje kliniczne. Wadą takiego systemu klasyfikowania chorych jest traktowanie w taki sam sposób zarówno pacjentów z wynikiem 9 jak i 20 punktów u których objawy choroby i stan ogólny będą się znacznie różniły, a przez to różne będzie też podejście do optymalnego żywienia tych chorych. W 2012 Thoresen i wsp. [70] w badaniu dwuśrodkowym na grupie 77 chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego wskazali na przewagę skal SGA nad skalą NRS 2002. Zwrócili oni uwagę na łatwość uzyskania przez chorych onkologicznych wyniku świadczącego o niedożywieniu, mając na uwadze wiek chorych, obecność choroby nowotworowej oraz utratę masy ciała u większości badanych, oraz pomijanie chorych

uzyskujących wysokie wartości w skali SGA. Autorzy wskazali też na brak spójności wyników między różnymi skalami oceny ryzyka niedożywienia.

**Ryc. 3 Skala SGA**

<b>SUBIEKTYWNA GLOBALNA OCENA STANU ODŻYWIENIA (SGA)</b>	
<b>I. Wywiad</b>	
1. Wiek (lata) ..... wzrost (cm) ..... masa ciała (kg) .....	pleć <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> M
2. Zmiana masy ciała	utrata masy w ostatnich 6 miesiącach ..... (kg) .....(%) zmiana masy ciała w ostatnich 2 tygodniach: <input type="checkbox"/> zwiększenie <input type="checkbox"/> bez zmian <input type="checkbox"/> zmniejszenie
3. Zmiany w przyjmowaniu pokarmów	<input type="checkbox"/> bez zmian <input type="checkbox"/> zmiany: czas trwania ..... (tygodnie)
Rodzaj diety:	
<input type="checkbox"/> zbliżona do optymalnej dieta oparta na pokarmach stałych	
<input type="checkbox"/> dieta płynna kompletna	
<input type="checkbox"/> dieta płynna hipokaloryczna	
<input type="checkbox"/> głodzenie	
4. Objawy ze strony przewodu pokarmowego (utrzymujące się ponad 2 tygodnie)	<input type="checkbox"/> bez objawów <input type="checkbox"/> Nudności <input type="checkbox"/> Wymioty <input type="checkbox"/> Biegunka <input type="checkbox"/> Jadłowstręt
5. Wydolność fizyczna	<input type="checkbox"/> bez zmian <input type="checkbox"/> zmiany: czas trwania ..... (tygodnie)
rodzaj: <input type="checkbox"/> praca w ograniczonym zakresie	
<input type="checkbox"/> chodzi	
<input type="checkbox"/> leży	
6. Choroba a zapotrzebowanie na składniki odżywcze:	wzrost zapotrzebowania metabolicznego wynikające z choroby
<input type="checkbox"/> brak <input type="checkbox"/> mały <input type="checkbox"/> średni <input type="checkbox"/> duży	
<b>II. Badania fizykalne</b>	
należy określić stopień zaawansowania:	
<b>0 – bez zmian, 1 – lekki, 2 – średni, 3 – ciężki) .....</b>	
<input type="checkbox"/> utrata podskórnej tkanki tłuszczowej nad mięśniem trójgłowym i na klatce piersiowej	
<input type="checkbox"/> zanik mięśni (czworogłowy, naramienny)	
<input type="checkbox"/> obrzęk nad kością krzyżową	
<input type="checkbox"/> obrzęk kostek	
<input type="checkbox"/> wodobrzusze	
<b>III. Subiektywna globalna ocena stanu odżywienia (SGA):</b>	
<input type="checkbox"/> prawidłowy stan odżywienia	
<input type="checkbox"/> podejrzenie niedożywienia lub niedożywienie średniego stopnia	
<input type="checkbox"/> wyniszczenie	
<input type="checkbox"/> duże ryzyko niedożywienia	
.....	.....
podpis i pieczęć lekarza leczącego	podpis i pieczęć członka zespołu żywienia

Aby prawidłowo rozpoznać niedożywienie i określić stopień jego nasilenia, konieczna jest dokładna ocena parametrów stanu odżywienia chorego, gdyż to od nich zależeć będzie rodzaj wdrożonego leczenia żywieniowego. Składa się na nią kilka elementów:

- **Pomiary antropometryczne** – Najczęściej ocenianymi parametrami przy ocenie stanu odżywienia są masa ciała i współczynnik masy ciała (Body Mass Index, BMI). Masa ciała jest parametrem, który jest oceniany u większości pacjentów hospitalizowanych w momencie przyjęcia. Służy też do śledzenia skuteczności żywienia u pacjentów ambulatoryjnych leczonych długotrwale. W przypadku krótkoterminowych zmian jest metodą oceny bilansu płynów. Ocena mimowolnej utraty masy ciała w ciągu 6 miesięcy służy do oceny ryzyka wystąpienia i stopnia niedożywienia.

Stosowanie wskaźnika BMI pozwala nam na porównanie pacjentów ze sobą, zarówno między płciami jak i w obrębie różnych grup wiekowych.

$$BMI = masa\ ciała\ [kg] / wzrost^2\ [m^2]$$

Prawidłowe wartości BMI mieszczą się w zakresie 20-25. Wartości powyżej 30 oznaczają otyłość a poniżej 18 - niedożywienie. U osób starszych wraz ze zmniejszeniem wzrostu wartości prawidłowe przesuwają się w górę, co oznacza że niedożywienie może występować już przy wartościach poniżej 22.

Kiedy niemożliwe jest wykonanie pomiaru masy ciała, parametrem, który można wykonać do oceny stanu odżywienia jest pomiar obwodu ramienia w połowie długości (Midarm Circumference, MAC). Jego wartości dobrze korelują ze śmiertelnością, ryzykiem powikłań oraz odpowiedzią na leczenie.

W praktyce klinicznej najrzadziej stosowanym pomiarem jest pomiar grubości fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniem trójgłowym ramienia (Triceps Skin Fold thickness, TSF). Jego użyteczność jest ograniczona przez konieczność posiadania odpowiedniego przeszkolenia i umiejętności prawidłowego wykonywania tego pomiaru.

Kolejnym narzędziem jest ocena utraty masy mięśniowej (sarkopenia). Jest to metoda bazująca na pomiarze grubości mięśni szkieletowych na poziomie L3 kręgosłupa. Pomiarów dokonuje się na podstawie zdjęć z tomografii komputerowej. Do tej pory metoda ta badana była głównie u osób starszych. Przydatność tej metody u chorych nowotworowych nie została jednoznacznie udowodniona,

niemniej Thoresen [70] wykazał, na pograniczu istotności statystycznej związek sarkopenii ze skróconym czasem przeżycia pacjentów.

- **Badania czynnościowe** – są szybkimi, prostymi do wykonania testami możliwymi do wykonania przy łóżku pacjenta, które informują nas o poprawie bądź pogorszeniu czynności mięśni, oraz mogą być wykładnikami zmian w masie mięśniowej. Należą do nich dynamometria ręczna oraz bezpośrednia stymulacja mięśni. Dynamometria mierzy siłę uścisku ręki pacjenta podczas gdy bezpośrednia stymulacja mięśni przywodziciela kciuka ocenia skurcz, siłę i relaksację mięśni. Obie te metody są dobrymi wskaźnikami wczesnych zmian w jakości i ilości masy mięśniowej pod wpływem wdrożonego leczenia żywieniowego. Siłę mięśniową można także pośrednio ocenić przy pomiarze FEV<sub>1</sub>. Jego wartości nie tylko odzwierciedlają stan odżywienia i utraty masy mięśniowej ale także sprawność układu oddechowego. W swoich badaniach Hill [66] wykazał korelację między wartościami tego parametru a całkowitym poziomem białka w organizmie.
- **Ocena parametrów laboratoryjnych** – Poziomy albumin oraz białek o krótkim okresie półtrwania (transferyna) w surowicy są parametrami, które odzwierciedlają zaawansowanie i ciężkość choroby. Spadek ich wartości oraz ucieczka z krążenia są wynikiem reakcji cytokinowych na stres metaboliczny. Są też dobrymi markerami ryzyka okołoperacyjnego oraz narażenia na wystąpienie powikłań chirurgicznych [4, 7, 13, 26, 31, 46]. Wbrew powszechnej opinii albumina nie jest parametrem, który mówi nam o stopniu niedożywienia [45]. Niemniej spowolniony powrót jej poziomu do wartości prawidłowych może być wykładnikiem niedostatecznej podaży białka i energii. Parametrem, który może nam w sposób bardziej wiarygodny dostarczyć informacji na temat stanu odżywienia pacjenta jest poziom białka całkowitego. U pacjentów niedożywionych jego poziom spada, a analiza zmian jego poziomu służy do monitorowania skuteczności leczenia żywieniowego.

Całkowity poziom limfocytów jest parametrem, który mówi nam o odpowiedzi immunologicznej organizmu. Dodatkowo jego wartości korelują ze stopniem niedożywienia. U pacjentów dobrze odżywionych jego wartości wynoszą >1,5 G/l. Wartości w przedziale 0,9-1,5 G/l oznaczają umiarkowane niedożywienie, a poniżej 0,9 G/l niedożywienie ciężkie.

Dodatkowo w ocenie stanu odżywienia i monitorowaniu skuteczności leczenia żywieniowego oceniane są inne parametry takie jak poziom kreatyniny, elektrolitów, składników mineralnych jako wykładniki niezaburzonej homeostazy.

Ocena poziomu białka C reaktywnego (C-reactive protein) mówi nam bezpośrednio o nasileniu związanego z chorobą stanu zapalnego.

#### **1.4. Planowanie leczenia żywieniowego**

Wdrożenie leczenia żywieniowego wymaga właściwego zaplanowania i wyboru najbardziej odpowiedniej drogi podaży mieszanek odżywczych i diet. Według aktualnych wytycznych ESPEN istnieją dwa główne wskazania do wdrożenia leczenia żywieniowego. Pierwszym z nich jest spodziewany brak możliwości włączenia diety doustnej przez ponad 7 dni, a drugim obecność lub zagrożenie wystąpienia niedożywienia. Dla chorych chirurgicznych z dużym ryzykiem niedożywienia, czyli utratą masy o 10-15% w ciągu 6 miesięcy, BMI <18,5, stopniem C w klasyfikacji SGA lub poziomem albumin <30 g/l, ESPEN zaleca wdrożenie żywienia przez 10-14 dni w okresie przedoperacyjnym, nawet jeśli wiązać się to będzie z koniecznością odroczenia zabiegu operacyjnego [61].

Następnym po ustaleniu wskazań do żywienia krokiem jest wybór optymalnej drogi podaży żywienia [Ryc. 4]. Jeśli nie ma przeciwwskazań, to żywienie drogą przewodu pokarmowego jest zawsze najlepszym sposobem. Obejmuje to zarówno podaż doustną jak i dojelitową. Jak już wspomniano wcześniej enterocyty są odżywiane z przewodu pokarmowego, w związku z czym przy planowaniu leczenia, w tym żywieniowego, należy dążyć do jak najszybszego powrotu żywienia drogą naturalną. Drogą doustną stosowane powinny być suplementy odżywcze. Pełnią one głównie funkcje pomocnicze w zapobieganiu nadmiernej utracie masy ciała np. u pacjentów poddawanych intensywnemu leczeniu onkologicznemu, którzy odżywiają się normalnie drogą doustną oraz nie stwierdza się u nich cech niedożywienia.

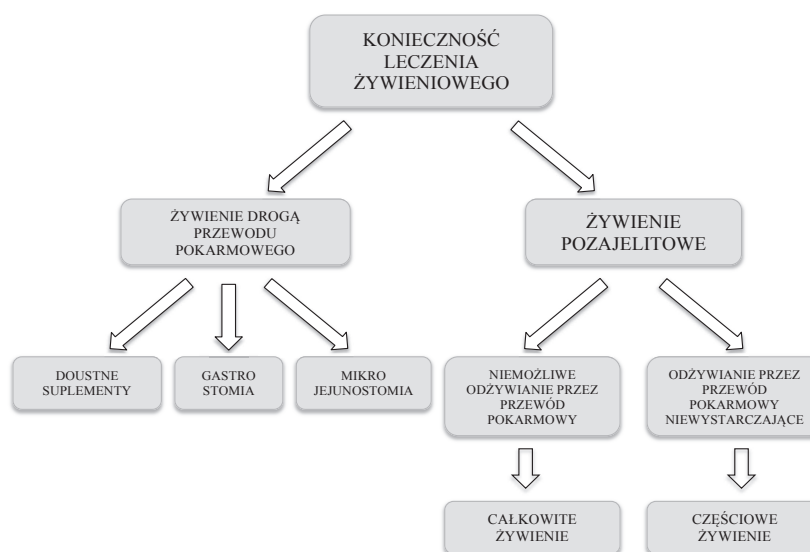
W przypadku obecności problemów z połykaniem i związaną z nimi utratą masy ciała należy rozważyć wdrożenie leczenia dojelitowego (enteralnego). Może ono być podawane na dwa sposoby w zależności od przewidywanego okresu niemożności odżywiania doustnego. U chorych, u których okres ten przewidywany jest na mniej niż 30 dni np. po zabiegach resekcyjnych w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego metodą z wyboru jest zastosowanie zgłębników nosowo-żołądkowych lub nosowo-jelitowych. Jeśli planujemy żywienie długoterminowe, tj >30 dni, należy wykonać u pacjenta gastro- lub mikrojejunostomię. Stosowanie żywienia zasadniczo różni się między tymi dostęпами. Do gastrostomii można podawać jedzenie



w większych ilościach w jednorazowych bolusach. Diety te nie muszą być sterylne, czyli mogą być przygotowywane w warunkach domowych, co jest istotne z ekonomicznego punktu widzenia. Ten rodzaj dostępu najczęściej wykorzystywany jest u pacjentów z zaburzeniami połykania, u których nie są planowane zabiegi operacyjne np. chorych neurologicznych. Konieczność wykorzystania żołądka w trakcie zabiegu np. jako narządu odtwórczego przy resekcji przełyku wyklucza możliwość wykorzystania tego dostępu. Z kolei żywienie do mikroprzetoki jelitowej jest trudniejsze i związane z bardziej rygorystycznymi zasadami. W tym dostępie wolno stosować wyłącznie sterylne diety przemysłowe. Są one podawane we wlewach kroplowych co wiąże się z dłuższym czasem podaży oraz koniecznością wcześniejszego przeszkolenia pacjenta lub rodziny w użytkowaniu i prawidłowym podawaniu. Dodatkowo są to diety stosunkowo drogie, jednakże w Polsce są one dostępne dla pacjentów w ramach refundacji z ubezpieczenia zdrowotnego, także w leczeniu ambulatoryjnym.

Żywienie enteralne przeciwwskazane jest u chorych z mechanicznymi przeszkodami w jelitach i niedrożnością przewodu pokarmowego, w ciężkim wstrząsie oraz przy niedokrwieniu i innych klinicznie istotnych chorobach jelit. W przypadku zwiększonego zapotrzebowania żywieniowego oraz niewystarczającego jego pokrycia drogą enteralną, można dołączyć do niego żywienie pozajelitowe. Wszystkich chorych wymagających leczenia żywieniowego, u których niemożliwe jest zastosowanie leczenia enteralnego należy żywić drogą pozajelitową.

**Ryc. 4 Wybór drogi podaży leczenia żywieniowego**



Dobór właściwej diety wymaga określenia zapotrzebowania na poszczególne składniki odżywcze. Dobowe zapotrzebowanie energetyczne dla dorosłego człowieka o prawidłowej masie ciała wynosi 25-30 kcal/kg masy ciała. U osób otyłych jest ono mniejsze i wynosi 20 kcal/kg, a u osób o zbyt niskiej masie lub o zwiększonym wydatku energetycznym 30-35 kcal/kg. Różnice też dotyczą wartości masy ciała do których odnosi się zapotrzebowanie. Zapotrzebowanie osób otyłych ustala się w odniesieniu do idealnej masy ciała, natomiast w niedowadze do aktualnej. Dobowe zapotrzebowanie na białko wynosi 0,8-2,0 g/kg zaś na azot 0,11-0,2 g/kg. Zapotrzebowanie na energię pozabiałkową pokrywane jest przez węglowodany i tłuszcze i wynosi odpowiednio 50-55% i 30-35%. Dobowe zapotrzebowanie na wodę to 30-40 ml/kg [66]. Prawidłowo zaplanowana mieszanka odżywcza powinna, zgodnie z zasadą kompletności zawierać wszystkie niezbędne substancje oraz witaminy i mikroelementy, gdyż brak jednego z nich w mieszaninie może wpływać niekorzystnie lub zaburzać przyswajanie innych składników. Dostępne na rynku diety przemysłowe stosowane w doustnej suplementacji i żywieniu dojelitowym spełniają te kryteria.

Dodatkowym składnikiem który jest dodawany do mieszanek odżywczych w przypadku znacznego osłabienia układu odpornościowego oraz u pacjentów z nasilonym stanem zapalnym są czynniki immunomodulujące. Należą do nich arginina, nukleotydy oraz kwasy tłuszczowe omega 3. Mają one na celu stymulowanie działania układu odpornościowego człowieka poprzez bezpośredni wpływ na poszczególne jego elementy. Arginina powoduje zwiększoną syntezę ornityny i poliamin, które stabilizują śluzówkę przewodu pokarmowego, interleukiny 2 oraz wzmacnia aktywność komórkową, głównie komórek NK, makrofagów i limfocytów. Pochodzące z oleju rybiego kwasy omega 3 wpływają na zmniejszenie stanu zapalnego poprzez hamowanie produkcji prostaglandyny E2 (PGE2) i leukotrienu B4 (LTB4) na rzecz PGE3 i LTB5. Nukleotydy z kolei są składnikiem pobudzającym podziały komórkowe [35, 37].

## **1.5. Niedożywienie w chorobach nowotworowych**

Niedożywienie w chorobie nowotworowej jest problemem dotyczącym 30-90% chorych z rozpoznaniem nowotworem złośliwym [55]. Ryzyko wystąpienia niedożywienia zależy głównie od rodzaju i biologii nowotworu oraz zajętego narządu lub układu. Największe ryzyko wystąpienia ciężkiego niedożywienia i wyniszczenia nowotworowego istnieje w przypadku nowotworów złośliwych górnego odcinka

przewodu pokarmowego (przełyk, żołądek, trzustka) oraz głowy i szyi. Wynika to zarówno z dużej dynamiki choroby jak i problemów z przyjmowaniem i przetykaniem pokarmów. Objawy dysfagii najczęściej powodowane są szybkim wzrostem guza nowotworowego, lecz mogą być także wynikiem wtórnego zwężenia przewodu pokarmowego np. wskutek ucisku z zewnątrz. Nawet jeżeli nie dojdzie do całkowitego, a tylko częściowego zamknięcia światła przewodu pokarmowego, wybór pokarmów które w tych warunkach chory może przyjmować jest ograniczony nie tylko co do ilości, ale i składu. Dlatego niezwykle istotne jest wdrożenie jeszcze na tym etapie rozwoju choroby suplementacji żywieniowej, której celem jest zapobieganie powstawaniu niedożywienia.

Mechanizm występowania niedożywienia w nowotworach dolnego odcinka przewodu pokarmowego związany jest głównie z rozwojem cech niedrożności przewodu pokarmowego, którym towarzyszą wymioty, utrata apetytu oraz zaburzenia wchłaniania. W wielu przypadkach znaczna mimowolna utrata masy ciała jest pierwszym objawem nowotworu u tych chorych. Niestety często wielkość tej utraty jest wykładnikiem zaawansowania choroby oraz jej rokowania. Na tym etapie mogą występować znaczne zaburzenia metaboliczne, pod postacią obniżonego poziomu albumin i białka całkowitego oraz związanych z tym nieprawidłowości w gospodarce wodno-elektrolitowej. W wielu badaniach hipoalbuminemia została wskazana jako niezależny negatywny czynnik prognostyczny wyników leczenia zarówno chirurgicznego jak i systemowego [31, 39]. Ale nie tylko sama choroba może prowadzić do rozwoju niedożywienia. Także leczenie onkologiczne, chemio i radioterapia, może powodować szereg powikłań które w istotny sposób zaburzają prawidłowe odżywianie. Do najczęstszych zaliczają się nudności i wymioty, spowolnienie perystaltyki oraz wystąpienie stanu zapalnego śluzówki przewodu pokarmowego [57]. W 2011 Krishna i wsp. w badaniu na grupie 303 chorych leczonych systemową chemioterapią z powodu szpiczaka mnogiego, wykazali cechy zapalenia błony śluzowej dolnego odcinka przewodu pokarmowego, jako powikłanie leczenia u 15,5% chorych [42].

Zaplanowanie i w razie konieczności odpowiednio wczesne wdrożenie leczenia żywieniowego u chorych onkologicznych jest niezwykle istotnym elementem skojarzonego leczenia nowotworu. W przypadku stwierdzenia obecności lub wysokiego ryzyka wystąpienia niedożywienia obowiązkowym jest włączenie leczenia żywieniowego. Dla chorych zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego powinno ono

trwać od 10-14 dni przed zabiegiem operacyjnym. Nawet w przypadku konieczności odroczenia zabiegu operacyjnego ryzyko i rokowanie leczenia jest dużo lepsze dla chorych których stan odżywienia uległ poprawie przed zabiegiem. W przypadku chorych z zaawansowaną chorobą oraz znacznym niedożywieniem pierwszym etapem leczenia jest intensywne żywienie przed jakimkolwiek leczeniem radykalnym. Także przed radio i chemioterapią przygotowanie i wyrównanie stanu metabolicznego wpływa korzystnie na przebieg leczenia zmniejszając ryzyko konieczności przerwania terapii z powodu powikłań wynikających ze złego stanu odżywienia. U tych chorych już zastosowanie poradnictwa lub doustnej suplementacji może okazać się korzystne, co zostało udowodnione w licznych badaniach [51, 55].

## **1.6. Aspekty psychologiczne niedożywienia**

W leczeniu onkologicznym kwestie związane z dbałością o jakość życia pacjentów zaczynają odgrywać coraz większą rolę. Wynika to z rozwoju metod leczniczych, zmniejszania ich negatywnego wpływu na organizm oraz większych możliwości leczenia paliatywnego. Zmniejszenie szkodliwego wpływu leczenia przy zachowanej skuteczności terapeutycznej oraz zwiększenie możliwości zapobiegania skutkom ubocznym terapii zwiększa tolerancję leczenia przez pacjenta i korzystnie wpływa na jakość życia. Także w trakcie leczenia paliatywnego, które nastawione jest na zmniejszenie dolegliwości związanych z chorobą oraz wydłużenie czasu przeżycia, zapewnienie optymalnej jakości życia ma kluczowe znaczenie.

Związek niedożywienia z jakością życia i innymi aspektami psychologicznymi jest złożony i wielokierunkowy. Samo rozpoznanie choroby nowotworowej dostarcza pacjentowi szeregu silnie negatywnych emocji. Składają się na nie m.in. lęk, przygnębienie, złość oraz obawa o dalsze funkcjonowanie nie tylko w najbliższym otoczeniu ale też w społeczeństwie. Emocje te dodatkowo są nasilane przez obawy związane z planowanym leczeniem onkologicznym. W 2011 roku Zespół Psychoonkologiczny Kliniki Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego przeprowadził na grupie 91 pacjentów zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego badanie mające na celu ocenę stanu emocjonalnego [43]. Wykazano, że średni i wysoki poziom stresu obecny jest u ponad 60% chorych oczekujących na zabieg operacyjny. Tak wysoki jego poziom oraz wynikające z niego obniżenie nastroju mogą same z siebie wpływać na obniżenie łaknienia i chęci przyjmowania pokarmów,

co prowadzi do wystąpienia zaburzeń stanu odżywienia. Dodatkowo ryzyko wystąpienia tych zaburzeń wzrasta w związku ze zwiększonym w sytuacjach stresowych metabolizmem. Także konieczność radzenia sobie z chorobą nowotworową, planowanym ciężkim leczeniem onkologicznym powodują przewartościowanie i priorytetyzację działań związanych z leczeniem, kosztem innych aspektów życia, w tym tych podstawowych jak prawidłowe żywienie. Mając to na uwadze można podejrzewać, że prawie 2/3 leczonych przez nas chorych jest zagrożonych wystąpieniem niedożywienia, tylko dlatego, że rozpoznano u nich chorobę nowotworową. Jeśli do zaburzeń psychologicznych dołączą się objawy związane bezpośrednio z chorobą, ryzyko wystąpienia niedożywienia jest jeszcze wyższe.

Wystąpienie niedożywienia w sposób znaczący upośledza jakość życia. Jest to związane nie tylko z nasilonymi zmianami metabolicznymi, które powodują zmiany w składzie i funkcjonowaniu organizmu oraz utratę masy ciała, ale także z gorszą tolerancją leczenia onkologicznego i zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań tego leczenia. Do najczęstszych objawów występujących po leczeniu należą wymioty, biegunka, ból, zaburzenia łaknienia, zaburzenia wchłaniania. Ich, często długotrwała, obecność negatywnie wpływa na jakość życia. Brak interwencji ze strony personelu medycznego prowadzi, na zasadzie błędnego koła, do ciągłego, wzajemnego nasilania tych procesów.

Wdrożenie leczenia żywieniowego jest w stanie przerwać ten mechanizm [51, 52]. Poprawa stopnia odżywienia zwiększa tolerancję leczenia onkologicznego, co skutkować będzie mniejszym nasileniem i skróceniem czasu trwania dolegliwości przez nie powodowanych. Dodatkowo poprawa stanu metabolicznego wpływa na zmniejszenie nasilenia stanu zapalnego, który w chorobie nowotworowej i po leczeniu onkologicznym jest zawsze nasilony. Mniejsza odpowiedź zapalna także wpływa korzystnie na funkcjonowanie mechanizmów fizjologicznych. Dodatkowo część przemysłowych preparatów żywieniowych ma w swoim składzie substancje działające pobudzająco na łaknienie. Decyzja dotycząca rodzaju wdrożonego leczenia zależy od nasilenia dolegliwości i wskazań. W przypadku chorych w trakcie leczenia onkologicznego u których nie stwierdza się niedożywienia, już wprowadzenie doustnych suplementów odżywczych jako dodatku do normalnej diety lub poradnictwa żywieniowego może okazać się korzystne w opanowaniu zagrażającego niedożywienia. Stosowanie tych preparatów jako dodatku do codziennej diety jest łatwe, preparaty są szeroko dostępne i nie wymagają użycia specjalistycznego sprzętu do ich podawania. Z

kolei poradnictwo dietetyczne odnośnie modyfikacji składu pożywienia oraz jego ilości i częstości może nie tylko wpłynąć na poprawę jakości spożywanych pokarmów, ale też dać pacjentowi poczucie wsparcia w chorobie.

## 2. CELE BADANIA

Wskazania do stosowania okołoperacyjnego leczenia żywieniowego u pacjentów nowotworowych są znane. Większość dostępnych zaleceń wskazuje na konieczność stosowania przygotowania żywieniowego do zabiegu operacyjnego u pacjentów ze stwierdzonym niedożywieniem lub wysokiego ryzyka jego wystąpienia [1, 8, 11, 15, 17, 19, 21, 37, 48]. Opierając się na wynikach badań psychologicznych w naszej Klinice można zakładać że znaczna część chorych, jest zagrożonych wystąpieniem niedożywienia, nawet jeśli w momencie kwalifikacji do leczenia nie stwierdza się jego obecności. Dostępne zalecenia nie określają jednoznacznie celowości stosowania wczesnej interwencji żywieniowej u tych chorych, powołując się na wyniki uzyskiwane przy okazji prowadzenia badań na grupach chorych niedożywionych, których wyniki nie pozwalają na wyciągnięcie właściwych wniosków. Według naszej wiedzy do tej pory nie przeprowadzono badań nad przedoperacyjną suplementacją żywieniową z grupą docelową pacjentów u których nie stwierdzono klinicznych cech niedożywienia.

Cele badania:

1. Ocena wpływu doustnej suplementacji żywieniowej na stan odżywienia i przygotowanie do zabiegu chorych kwalifikowanych do leczenia operacyjnego, u których nie stwierdzono klinicznych cech niedożywienia
2. Ocena zasadności wprowadzenia u tych chorych suplementacji żywieniowej w okresie przedoperacyjnym.
3. Ocena wpływu doustnej suplementacji żywieniowej u chorych bez klinicznych cech niedożywienia w okresie przedoperacyjnym na występowanie oraz ciężkość powikłań pooperacyjnych.

### 3. MATERIAŁ I METODY

Badanie prowadzone było w okresie 05. 2011 - 04. 2013 r. Zostało ono zaprojektowane jako randomizowane, jednoośrodkowe badanie interwencyjne, prowadzone metodą otwartej próby z grupą kontrolną, na dwóch równoległych grupach pacjentów. Przesiewowa ocena spełnienia kryteriów włączenia do badania wykonywana była u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem nowotworem przewodu pokarmowego i jamy brzusznej zakwalifikowanych do radykalnego leczenia operacyjnego w Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Ocena ta oparta była na danych klinicznych, oraz wynikach badań obrazowych w ramach typowej działalności klinicznej.

Aby zostać włączonym do badania pacjenci musieli spełniać wszystkie kryteria włączenia [Ryc. 6]. Do udziału w badaniu kwalifikowano dorosłych pacjentów bez klinicznych cech niedożywienia w momencie kwalifikacji, w dobrym stanie ogólnym (>70 punktów w skali Karnofsky'ego) z rozpoznaniem pierwotnym lub wtórnym nowotworem złośliwym przewodu pokarmowego i jamy brzusznej zakwalifikowanych do leczenia radykalnego [Tab. 1]. Obecność cech niedożywienia oceniana była na podstawie mimowolnej procentowej utraty masy ciała w ciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją do leczenia oraz stanu ogólnego pacjenta. Do kryteriów wyłączenia z badania należały: obecność innych poważnych chorób lub cech niedrożności przewodu pokarmowego, cukrzyca typu 1, choroby autoimmunologiczne wymagające systemowego leczenia sterydami oraz współistnienie niewydolności nerek i wątroby.

**Tab. 1 Kryteria włączenia/wyłączenia**

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Stwierdzony pierwotny lub wtórny nowotwór przewodu pokarmowego i jamy brzusznej zakwalifikowany do leczenia radykalnego.</li><li>2. Brak klinicznych cech niedożywienia</li><li>3. Stan ogólny &gt;70 w skali Karnofsky'ego</li><li>4. Świadoma zgoda na udział w badaniu</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Cechy nieoperacyjności stwierdzone na podstawie przedoperacyjnych badań obrazowych</li><li>2. Kliniczne cechy niedożywienia (poziom albumin &lt;35g/l, mimowolna utrata masy ciała w ciągu 6 m-cy &gt;10%)</li><li>3. Cechy niedrożności przewodu pokarmowego</li><li>4. Inne poważne choroby przewodu pokarmowego</li><li>5. Obecność cukrzycy typu 1</li><li>6. Obecność niewydolności nerek lub wątroby</li><li>7. Obecność innych chorób autoimmunologicznych wymagających systemowego leczenia sterydami</li><li>8. Brak świadomej zgody na udział w badaniu</li></ol>



Po kwalifikacji do udziału w badaniu pacjenci byli randomizowani i przydzielani do jednej z grup badanych – interwencyjnej lub kontrolnej (szczegóły randomizacji – patrz pkt 2.1). Pacjenci w grupie interwencyjnej otrzymywali gotowe doustne suplementy odżywcze Nutridrink Protein® firmy Nutricia jako dodatek do normalnej diety. Poproszeni zostali o picie dwóch 200 ml butelek preparatu dziennie przez 14 dni przed zabiegiem operacyjnym. Preparaty te są rutynowo stosowane w Klinice do leczenia żywieniowego pacjentów w okresie pooperacyjnym oraz przed zabiegiem w przypadku obecności cech niedożywienia. Preparat Nutridrink® jest zarejestrowanym, dostępnym na rynku, doustnym suplementem odżywczym. Jest to wysokobiałkowy, hiperkaloryczny (1,5 kcal/ml) preparat przeznaczony do zapobiegania i leczenia niedożywienia w stanach zwiększonego zapotrzebowania na białko i energię, jak choroba nowotworowa, okres okołoperacyjny. Wartość energetyczna zaleconych suplementów wynosiła łącznie 600 kcal. Zalecane przez ESPEN dobowe zapotrzebowanie energetyczne u człowieka bez cech wyniszczenia to 25-30 kcal/kg masy ciała. Zakładając przeciętną wagę człowieka 70 kg, to dobowe zapotrzebowanie na energię wynosi od 1750 do 2100 kcal/dobę. W związku z powyższym zalecane przez nas suplementy stanowiły ok 30% dobowego zapotrzebowania na energię. W przypadku zapotrzebowania na białko, które zalecane jest na poziomie 0,8 g/kg masy ciała, zastosowane przez nas preparaty dostarczały dodatkowe 40g białka co stanowi około 60% dobowego zapotrzebowania. Rozkład wartości energetycznych poszczególnych składników w stosowanych przez nas preparatach wynosi odpowiednio: białko 26,7%, węglowodany 41,3% oraz tłuszcze 32%. Proporcje te są zgodne z zaleceniami ESPEN odnośnie prawidłowo zbilansowanej diety. Dodatkowo preparaty te zawierają elektrolity i minerały oraz zestaw witamin. Skład produktów podany jest w tabeli [Tab. 2].

**Tab. 2 Skład doustnych suplementów odżywczych**

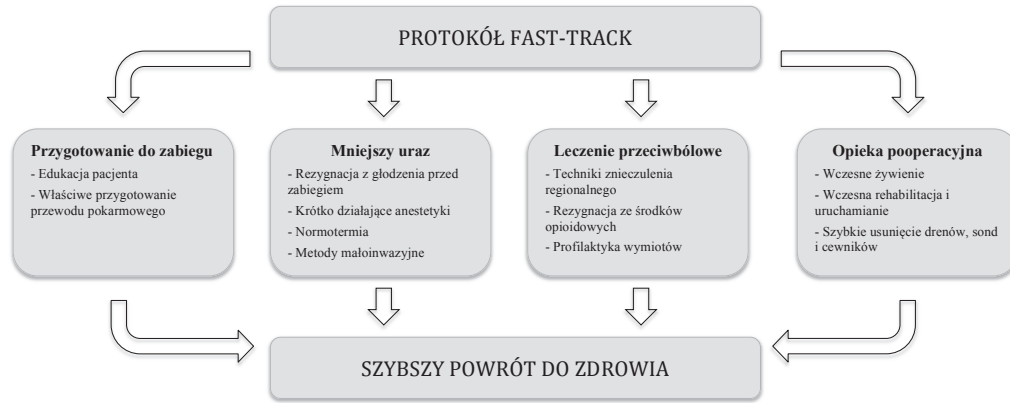
Wartość energetyczna	kJ/kcal	630/150
<b>Białko:</b>	g	10,0
- kazeina	g	8
- serwatka	g	2
% energii		26,7
<b>Węglowodany:</b>	g	15,6
- mono i dwucukry	g	7,9
- laktoza	g	4,3
% of energii		41,3
<b>Tłuszcz:</b>	g	5,3
- nasycone kwasy tłuszczowe	g	0,6
% of energii		32
<b>Osmolalność</b>	mOsm/l	470

Dla większości pacjentów czas oczekiwania na zabieg operacyjny był dłuższy niż dwa tygodnie, w związku z czym byli oni proszeni o rozpoczęcie przyjmowania preparatów dokładnie na 14 dni przed hospitalizacją. Pacjenci w grupie kontrolnej mieli kontynuować dotychczasowy normalny sposób odżywiania. Nie otrzymywali oni żadnej suplementacji żywieniowej.

Wszyscy pacjenci poddani byli ocenie stopnia odżywienia dwukrotnie w trakcie badania – w momencie kwalifikacji do udziału w badaniu, oraz w przeddzień zabiegu operacyjnego, po przyjęciu do szpitala. W trakcie pierwszej oceny stanu odżywienia oceniany był stan ogólny pacjenta w skali Karnofsky’ego, aktualna masa ciała, BMI, mimowolna utrata masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy, ocena ryzyka niedożywienia w skali PG-SGA, oraz pobierana była krew na badania biochemiczne i morfologii krwi. Ocena mimowolnej utraty masy ciała odbywała się na podstawie deklarowanej przez pacjenta wagi 6 miesięcy wcześniej oraz pomiaru masy ciała w momencie kwalifikacji do udziału w badaniu. Oceniana była zarówno utrata rzeczywista, w kilogramach jak i procentowa. Wśród ocenianych parametrów laboratoryjnych były poziom albuminy, białka całkowitego, transferyny oraz limfocytów. Ocena dynamicznej zmiany ich wartości pod wpływem zastosowanej interwencji, lub jej braku, w obu badanych grupach wykonywana była przy drugim pomiarze, w momencie przyjęcia do szpitala. W drugim pomiarze oceniana była też zmiana masy ciała od rozpoczęcia udziału w badaniu.

Przygotowanie wszystkich pacjentów do zabiegu operacyjnego i prowadzenie w okresie pooperacyjnym odbywało się zgodnie z zasadami protokołów szybkiego powrotu do zdrowia ERAS (Enhanced Recovery After Surgery). Prowadzenie pacjentów z nowotworami jelita grubego oparte było o protokół FAST TRACK [Ryc. 5] Stosowanie tych protokołów jest rutynowym postępowaniem dotyczącym wszystkich chorych leczonych w Klinice Chirurgii Onkologicznej GUMed. Protokoły ERAS i FAST-TRACK są znane od prawie 20 lat. Założenia tych protokołów są takie same, a ich nazwy w literaturze są używane zamiennie. Pierwsze doniesienia dotyczące stosowania tych zasad pochodzą z 1995 roku i dotyczą operacji kardiochirurgicznych [72]. Idea stosowania tych protokołów była stopniowo adaptowana do kolejnych zabiegowych dziedzin medycyny, od ortopedii przez ginekologię, po chirurgię ogólną i onkologiczną. Zakłada ona jak najszybsze uruchomienie pacjenta i przywrócenie do pełnej funkcjonalności, co ma głównie na celu zmniejszenie ilości powikłań pooperacyjnych wynikających z przedłużonego unieruchomienia. Bardzo istotnym

Ryc. 5 Schemat protokołu FAST-TRACK



elementem jest aspekt ekonomiczny, gdyż stosowanie tych protokołów pozwala na skrócenie czasu i zredukowanie kosztów pobytu pacjenta w szpitalu. Protokoły te opierają się na kilku głównych założeniach. Pierwszym z nich jest prawidłowa edukacja i przygotowanie psychiczne pacjenta do zabiegu, wytłumaczenie istotności szybkiej rehabilitacji i powrotu do normalnego funkcjonowania. Szybka rehabilitacja polega na wczesnym uruchamianiu pacjenta z łóżka oraz stosowaniu ćwiczeń oddechowych, by zapobiegać występowaniu powikłań ze strony układu oddechowego, które dotyczą zwłaszcza starszych pacjentów.

Ważnym elementem umożliwiającym rehabilitację jest optymalna kontrola bólu w czasie znieczulenia i w okresie okołoperacyjnym. Leki opioidowe i długo działające środki znieczulenia ogólnego zostają zastąpione krótko działającymi anestetykami i technikami znieczulenia regionalnego. Używanie opiatów w trakcie zabiegu znacząco wpływa na spowolnienie perystaltyki i opóźnienie jej powrotu w okresie pooperacyjnym, w związku z czym stosowanie znieczulenia zewnątrzoponowego przy operacjach w obrębie jamy brzusznej, pozwala na rezygnację z tych środków [72].

Kolejnym elementem różniącym protokoły ERAS od dotychczas funkcjonującego rozumienia opieki okołoperacyjnej i przygotowania do zabiegu jest podejście do zagadnienia głodzenia przed i po zabiegu. Nie pozwalają one na stosowanie głodówki w okresie okołoperacyjnym, zalecając stosowanie płynów z glukozą do kilku godzin przed zabiegiem oraz podaż płynów doustnie w zerowej dobie po zabiegu, a pokarmów półpłynnych w pierwszej. W sytuacjach gdy nie jest to możliwe (chirurgia przełyku, żołądka) wdrożenie żywienia odbywa się przez zgłębniki nosowo-jelitowe lub dojelitowe. Zrezygnowano także z przygotowania przewodu pokarmowego do zabiegu środkami osmotycznie czynnymi, ze względu na powodowane przez nie zaburzenia elektrolitowe w organizmie pacjenta oraz

przedłużonego stosowania drenów, sond i cewników moczowych jako potencjalnych źródeł wstępującej infekcji.

Poza oceną zmian w stanie odżywienia wszyscy pacjenci obserwowani byli pod kątem wystąpienia powikłań pooperacyjnych w okresie 30 dni od zabiegu operacyjnego. Po wypisaniu chorego ze szpitala obserwacja odbywała się w Poradni Przyklinicznej w ramach rutynowego postępowania. Dla każdego powikłania odnotowywana była doba pooperacyjna, w której ono wystąpiło oraz jego ciężkość. Do oceny ciężkości powikłań użyto skali CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) wersja 4.0. Jest to skala zaproponowana przez amerykański National Institute of Health oraz National Cancer Institute i jest najczęściej stosowaną skalą w ocenie powikłań u chorych onkologicznych. Skala ta podzielona jest narządowo, stopniując ciężkość określonego powikłania w zależności od nasilenia objawów. Stopniowanie oparte jest na pięciostopniowym podziale. W stopniu pierwszym objawy są znikome lub nie występują, a powikłanie nie wymaga jakiegokolwiek interwencji, poza obserwacją. Drugi stopień oznacza umiarkowane nasilenie dolegliwości, gdzie potrzebna jest niewielka interwencja. Zwykle na tym etapie wdrażane jest leczenie farmakologiczne. Zakwalifikowanie powikłania do stopnia trzeciego, poważnego, oznacza, że konieczna jest interwencja medyczna i wdrożenie intensywnego leczenia, włącznie z hospitalizacją i w razie konieczności zabiegiem operacyjnym w trybie planowym. Przy stopniu czwartym, definiowanym jako bezpośrednio zagrażającym życiu wskazana jest pilna interwencja medyczna z doraźnym zabiegiem operacyjnym włącznie. Stopień piąty oznacza zgon. Na potrzeby tego badania ciężkość powikłań podzielono na dwie grupy – lekkie (1 i 2 stopień wg CTCAE) oraz ciężkie (3-5 stopnia). Wszyscy pacjenci którzy wymagali hospitalizacji z powodu powikłania w ciągu 30 dni od zabiegu operacyjnego bez względu na dalsze postępowanie byli kwalifikowani co najmniej do stopnia trzeciego.

Wszyscy pacjenci włączeni do badania wyrazili zgodę na udział podpisując formularz świadomej zgody przed wykonaniem jakichkolwiek procedur badania. Badanie uzyskało zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych przy GUMed.

W momencie planowania badania zakładano włączenie 200 pacjentów, po 100 do każdej grupy. W czasie trwania badania, na podstawie uzyskanych wyników zauważono, że pacjenci w grupie, która nie otrzymywała suplementacji żywieniowej mieli gorsze wyniki badań laboratoryjnych w drugiej ocenie oraz tracili na wadze.

Dodatkowo w tej grupie zauważono zwiększone występowanie powikłań, w tym ciężkich, co było bezpośrednią przyczyną podjęcia decyzji o przedterminowym zakończeniu badania z przyczyn etycznych.

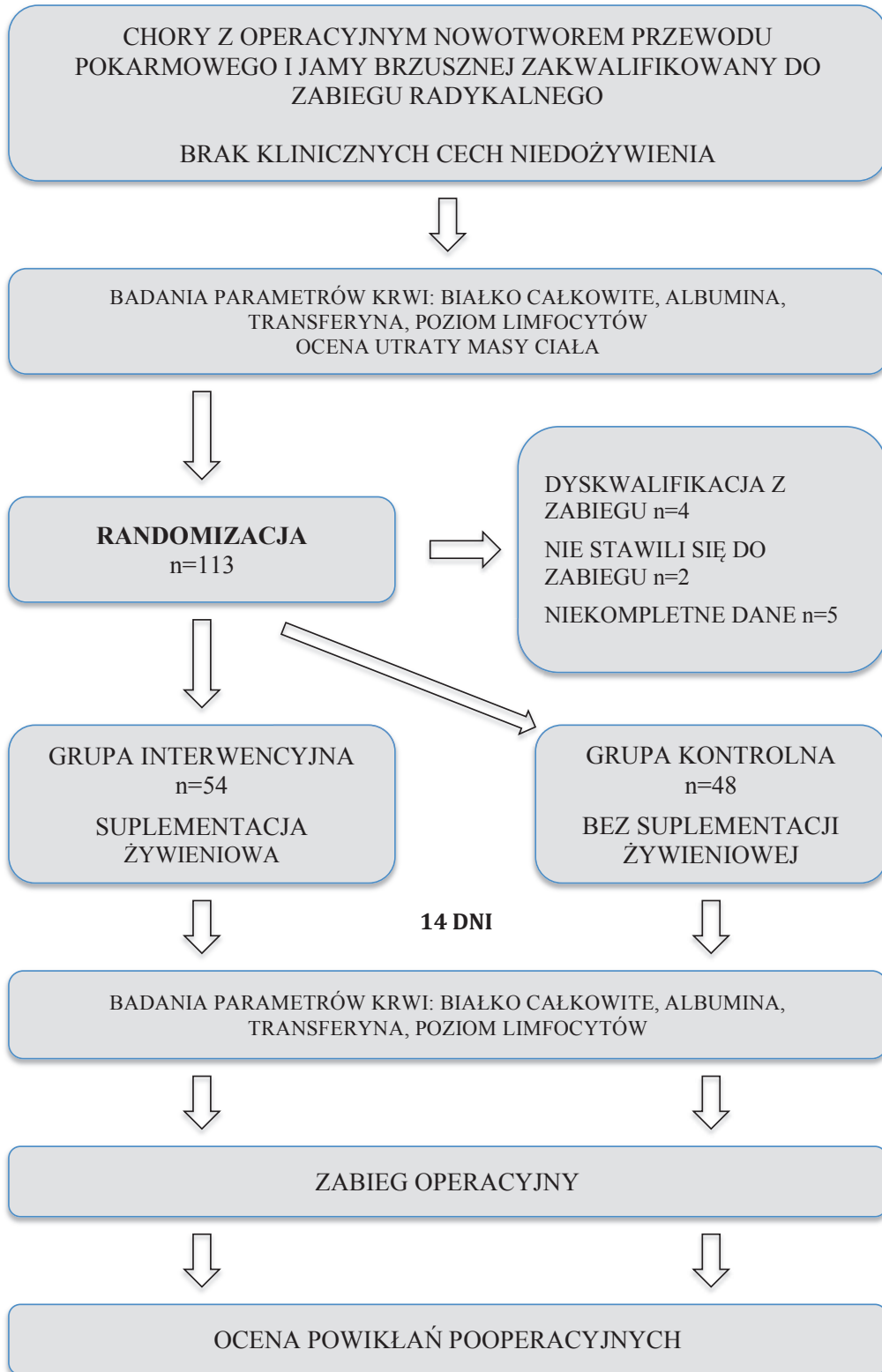
### **3.1. Statystyka**

Gromadzenie i analiza wszystkich danych odbywała się przy użyciu oprogramowania IBM SPSS 20.0. Końcowa analiza wykonana została w obrębie grup wyodrębnionych protokołem badania (Per Protocol Analysis). Wielkość próby została ustalona po 100 uczestników w każdej grupie na poziomie istotności CI=95%. Ocena normalności rozkładu danych wykonana została przy użyciu testu Kołmogorowa-Smirnowa. Zgromadzone dane nie spełniały kryteriów rozkładu normalnego, w związku z czym zdecydowano o użyciu testów nieparametrycznych. Do analizy zmiany wartości danych w obrębie grup badanych użyto testu znakowanych rang Wilcozona. Porównanie różnic wartości parametrów pomiędzy grupami oraz ocena wystąpienia i ciężkości powikłań zostały wykonane przy użyciu testu Mann-Whitney U. Do porównania zmiennych o niewielkiej liczebności użyto dokładnego testu Fishera. Poziom istotności  $p < 0,05$  uznano za statystycznie istotny.

Powikłania pooperacyjne analizowano pod kątem ich ilości oraz ciężkości według skali CTCAE. Na podstawie danych literaturowych, spodziewaną częstość występowania powikłań ustalono na poziomie 30% [30, 32]. W tych badaniach założono, że redukcja wystąpienia wszystkich powikłań o 15% ma potwierdzać skuteczność zastosowanego leczenia. Takie same założenia przyjęliśmy planując nasze badanie. Osobnej analizie poddano występowanie łagodnych i ciężkich powikłań.

Przydział pacjentów do grup badanych odbywał się na podstawie wygenerowanej komputerowo tabeli randomizacyjnej. Ponieważ początkowo planowano włączenie do badania większej ilości pacjentów użyto prostej randomizacji, bez blokowania czy stratyfikacji.

**Ryc. 6 Schemat badania**



## 4. WYNIKI

### 4.1. Wpływ doustnej suplementacji na stan odżywienia

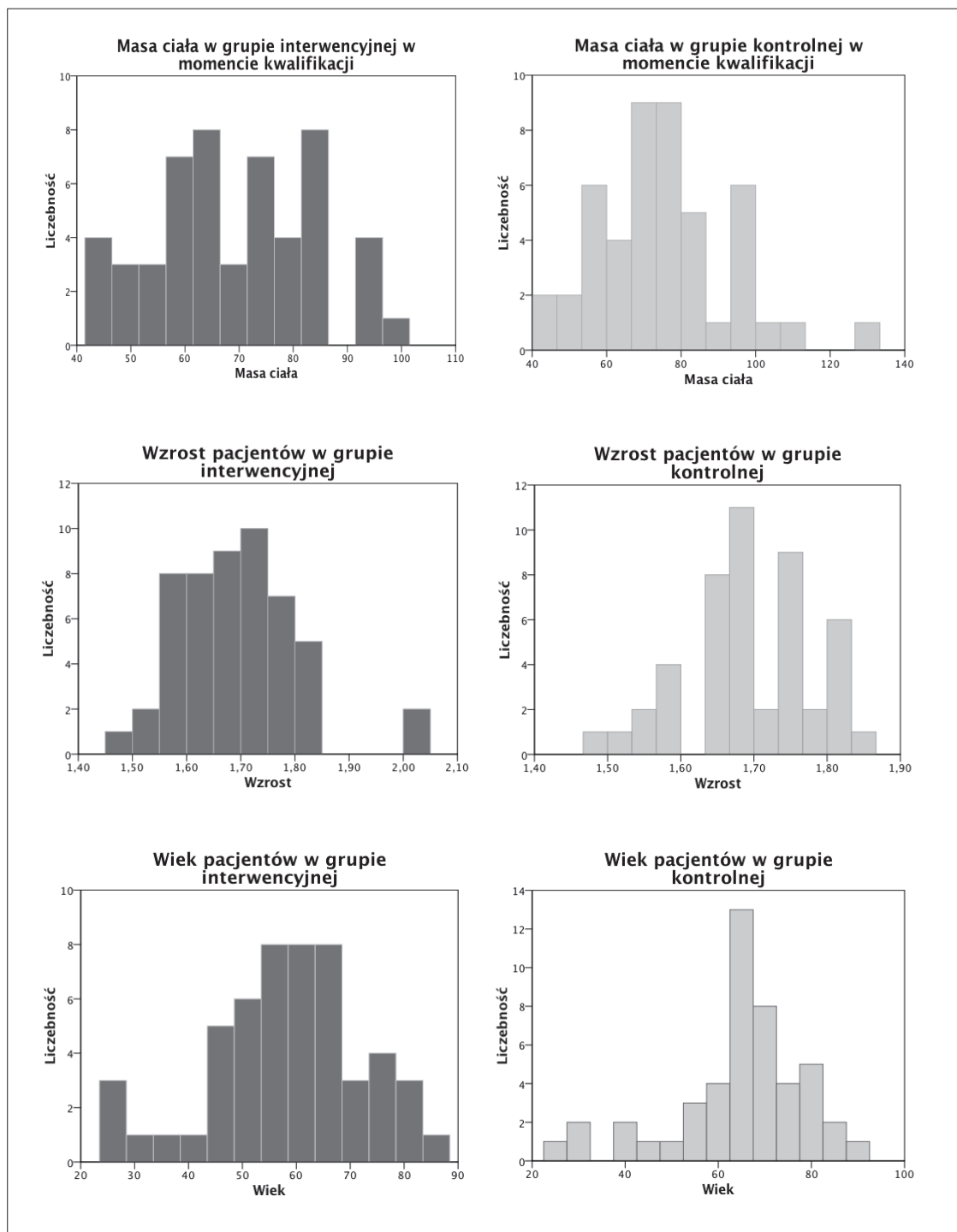
W okresie 05. 2011 - 04. 2013 do badania włączono 113 pacjentów. 4 pacjentów zostało zdyskwalifikowanych z leczenia operacyjnego po włączeniu do badania, dwóch pacjentów nie zgłosiło się do leczenia operacyjnego. Dane pięciu pacjentów były niekompletne. Dyskwalifikacja wspomnianych czterech pacjentów z leczenia radykalnego oparta była na wynikach przedoperacyjnej konsultacji chirurgiczno-radiologicznej jako element rutynowego postępowania w Klinice. Ponieważ kwalifikacja do leczenia odbywa się na podstawie dostarczonych przez pacjenta wyników badań obrazowych z różnych ośrodków, w tym o niższym stopniu referencyjności, zdarza się że zaawansowanie choroby jest niedoszacowane. W związku z powyższym wyniki badań obrazowych wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do leczenia radykalnego są poddawane ponownej konsultacji radiologicznej. Ostatecznej analizie poddano 102 pacjentów, 54 w grupie interwencyjnej i 48 w grupie kontrolnej. Grupa interwencyjna składała się z 24 mężczyzn i 30 kobiet a grupa kontrolna odpowiednio z 28 i 20. Szczegółowe dane dotyczące jednostek chorobowych zamieszczone są w tabeli [Tab. 3].

**Tab. 3 Rozkład jednostek chorobowych w badanych grupach**

Rodzaj nowotworu	Grupa interwencyjna n=54	Grupa kontrolna n=48
Rak przełyku	3	2
Rak żołądka i wpustu	11	9
Rak jelita cienkiego	0	1
Nowotwór złośliwy wyrostka robaczkowego	1	0
Rak wstępnicy	5	4
Rak poprzecznicy	1	0
Rak zstępnicy	3	2
Rak esicy	5	9
Rak odbytnicy	10	15
Rak odbytu	1	1
Nowotwór złośliwy wątroby	0	1
Rak trzustki	1	0
Śluzak rzekomy otrzewnej	1	1
Rak jajnika	5	0
Inny pierwotny guz jamy brzusznej	3	1
Wtórne nowotwory jamy brzusznej	4	2

Średni wiek pacjentów wynosił 58 lat w grupie interwencyjnej (mediana 60) i 64 w kontrolnej (mediana 67). W momencie kwalifikacji do udziału w badaniu nie było istotnych statystycznie różnic w parametrach antropometrycznych i laboratoryjnych pomiędzy grupami badanymi, mimo że grupa kontrolna wydaje się mieć wyjściowo nieco bardziej korzystne wartości tych parametrów [Ryc. 7].

**Ryc. 7 Rozkład wartości parametrów antropometrycznych w badanych grupach**





Średni wzrost pacjentów był taki sam w obu grupach – 1,70 metra (mediana 1,68). Podczas kwalifikacji wszyscy badani spełniali kryteria prawidłowego odżywienia w świetle badanych parametrów [Tab. 4] Średnie wartości wagi i BMI w grupie interwencyjnej i kontrolnej wynosiły odpowiednio 69,5 (mediana 68) i 75,3 kg (mediana 74) oraz 24,7 (mediana 24,2) i 26,1 (mediana 26,1). Mimo że wartości BMI w obu grupach były na granicach stwierdzenia nadwagi średnia utrata masy ciała w ciągu 6 miesięcy wynosiła 6,6 kg (8,2%, mediana 5 kg, 7,4%) w grupie interwencyjnej oraz 6,0 kg (7,4%, mediana 5 kg, 6,3%) w grupie kontrolnej. Poziom albumin w grupie interwencyjnej wynosił 37 g/l (mediana 38 g/l) a w grupie kontrolnej 38 ( mediana 38 g/l). Całość obrazu wyjściowej charakterystyki grup badanych świadczyć może o obecności u badanych pacjentów aktywnych procesów katabolicznych, których efekt kliniczny jeszcze przez pewien czas pozostałby niezauważony. Wartości pozostałych ocenianych parametrów laboratoryjnych wynosiły – białko całkowite 69,4 i 71,3 g/l (mediana 70 i 71 g/l), transferyna 2,52 i 2,34 g/l (mediana 2,44 i 2,50 g/l) oraz poziom limfocytów 1,56 i 1,70 G/l (mediana 1,53 i 1,76 G/l). W momencie kwalifikacji do badania wszyscy pacjenci poddani zostali przesiewowej ocenie ryzyka niedożywienia przy użyciu skali PG-SGA. W obu grupach wyniki tej oceny były takie same, mediana wynosiła 9 punktów. Według kryteriów oceny w tej skali, pacjenci byli zagrożeni ryzykiem wystąpienia niedożywienia. Ponieważ jest to skala służąca do oceny ryzyka a nie rozpoznawania niedożywienia jej wartości punktowe nie miały wpływu na włączenie lub wykluczenie z badania.

**Tab. 4 Dane demograficzne i dotyczące stanu odżywienia pacjentów w badanych grupach w momencie kwalifikacji do udziału w badaniu (mediana)**

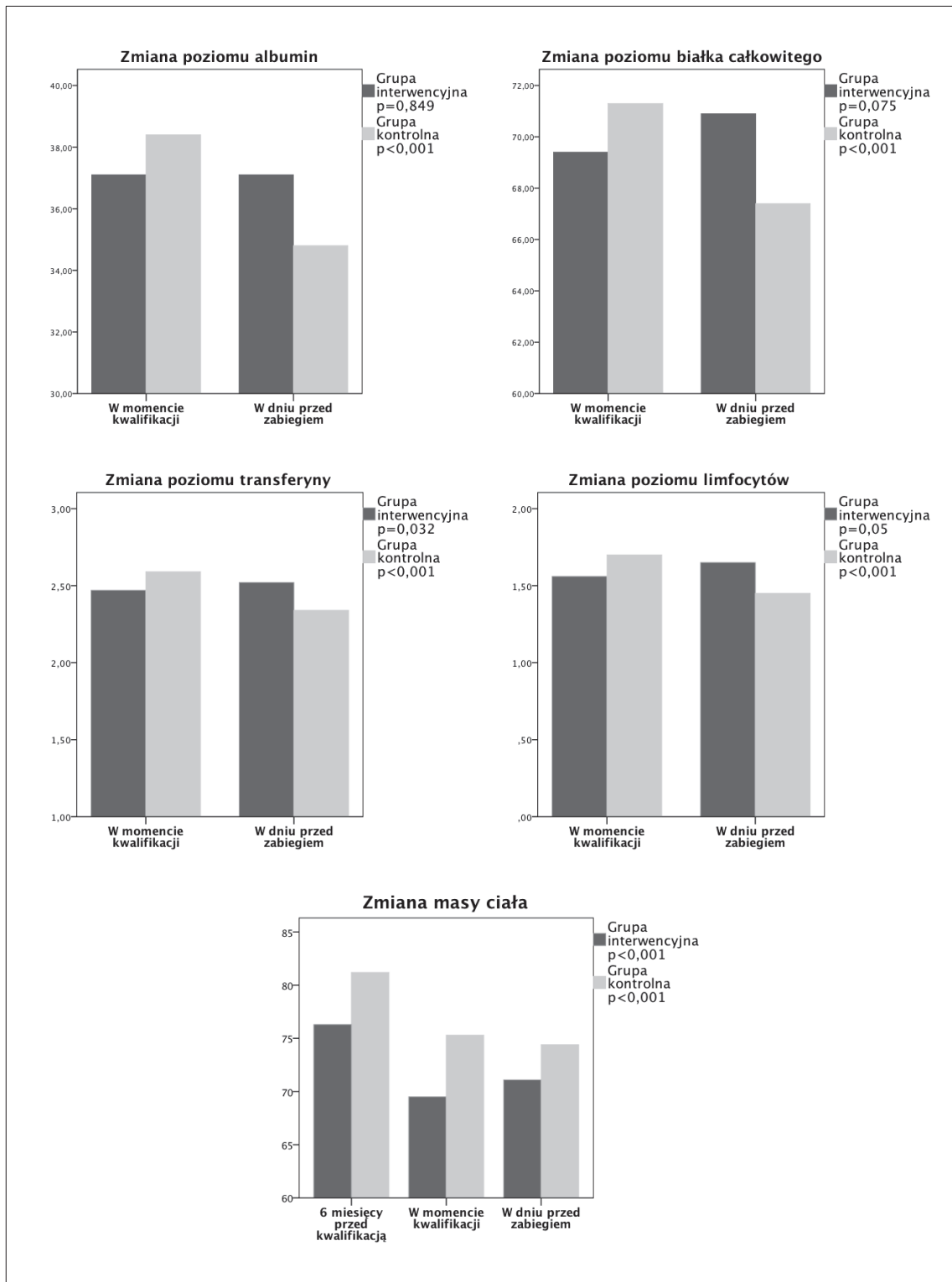
Badane parametry	Grupa interwencyjna n=54	Grupa kontrolna n=48
<b>Demograficzne</b>		
Wiek	60	67
Wzrost (m)	1,68	1,68
Masa ciała (kg)	68	74
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,2	26,1
Utrata masy ciała w ciągu 6 m-cy	-5	-5
% Utrata masy ciała w ciągu 6 m-cy	7,4	6,3
Skala Karnofsky'ego	80	80
<b>Stan odżywienia</b>		
Albuminy (g/l)	38	38
Białko całkowite (g/l)	70	71
Transferyna (g/l)	2,44	2,50
Limfocyty (G/l)	1,53	1,76

Wszyscy pacjenci byli poddawaniu drugiemu badaniu w przeddzień zabiegu, po przyjęciu do szpitala. Średni odstęp pomiędzy badaniami wynosił 22 dni (mediana 19) w grupie interwencyjnej i 20 (mediana 18 dni) w grupie kontrolnej. Ponieważ czas oczekiwania większości pacjentów na zabieg operacyjny był dłuższy niż 14 dni, pacjenci otrzymujący dodatkowe suplementy żywieniowe rozpoczynali ich spożywanie dokładnie 14 dni przed przyjęciem do szpitala. Po drugiej ocenie stanu odżywienia widoczne były istotne statystycznie ( $p < 0,001$ ) różnice w dynamicznej zmianie wartości parametrów laboratoryjnych oraz masy ciała pomiędzy grupami badanymi [Ryc. 8]. W grupie pacjentów, którzy nie otrzymywali doustnej suplementacji zauważono istotną statystycznie utratę masy ciała o średnio  $-0,9$  kg z  $75,3$  do  $74,4$  kg (mediana  $-1,0$ kg,  $p < 0,001$ ). Zauważalne także były spadki wartości parametrów biochemicznych. Średni poziom albumin spadł o  $3,6$  g/l (mediana  $3,5$  g/l,  $p < 0,001$ ), białka całkowitego o  $3,9$  g/l (mediana  $4$ g/l,  $p < 0,001$ ), transferyny o  $0,25$  g/l (mediana  $0,31$  g/l,  $p < 0,001$ ) i limfocytów o  $0,25$  G/l (mediana  $0,38$  G/l,  $p < 0,001$ ). Z kolei w grupie interwencyjnej wprowadzenie do diety doustnych suplementów spowodowało polepszenie stanu odżywienia. Średnia masa ciała wzrosła o  $1,6$  kg (mediana  $1,5$  kg,  $p < 0,001$ ). Istotny statystycznie wzrost wartości zaobserwowano także dla transferyny –  $0,05$  g/l (mediana  $0,07$  g/l,  $p = 0,032$ ) oraz całkowitego poziomu limfocytów –  $0,09$  G/l (mediana  $0,11$  G/l,  $p = 0,50$ ). Poziom białka całkowitego wzrósł o  $1,6$  g/l (mediana  $2$ g/l) na pograniczu istotności statystycznej ( $p = 0,075$ ). Średni poziom albumin nie uległ zmianie, jednak zaobserwowano niewielki wzrost mediany wartości o  $1$  g/l ( $p = 0,849$ ) [Tab. 5].

**Tab. 5 Dynamiczna zmiana wartości parametrów laboratoryjnych (mediana)**

Badany parametr	Niedożywienie	Grupa interwencyjna		Grupa kontrolna	
		Wartość	Zmiana wartości	Wartość	Zmiana wartości
Poziom albumin	Obniżony <35 g/l	39 g/l	+1 g/l	34,5 g/l	-3,5 g/l
Poziom białka całkowitego	Obniżony <62 g/l	72 g/l	+2 g/l	67 g/l	-4,0 g/l
Poziom transferyny	Obniżony <1,63 g/l	2,51 g/l	+0,07 g/l	2,19 g/l	-0,31 G/l
Poziom limfocytów	Obniżony <0,9 G/l	1,64 G/l	+0,11 G/l	1,38 G/l	-0,38 g/l

**Ryc. 8 Zmiany poziomu ocenianych parametrów laboratoryjnych i masy ciała**



Czas hospitalizacji po zabiegu operacyjnym pomiędzy grupami różnił się nieznacznie i wynosił odpowiednio 7 dni w grupie interwencyjnej i 8 w grupie kontrolnej. Nie wykazano istotności statystycznej dla różnic w długości pobytu.

## 4.2. Wpływ doustnej suplementacji na powikłania pooperacyjne

Zastosowanie doustnej suplementacji w grupie interwencyjnej spowodowało nie tylko polepszenie stanu odżywienia pacjentów ale także wpłynęło korzystnie na przebieg pooperacyjny. Zakładane zmniejszenie odsetka całkowitej ilości powikłań pooperacyjnych o 15% zostało osiągnięte. W grupie kontrolnej powikłania wystąpiły u 17 pacjentów co stanowiło 35,4%, natomiast w grupie interwencyjnej u 8 (14,8%). Różnice były istotne statystycznie ( $p=0,04$ ) [Tab. 6]. W grupie kontrolnej widoczna jest ilościowa przewaga powikłań infekcyjnych, głównie ze strony ran pooperacyjnych, oraz ogólnoustrojowych – sercowo-naczyniowych i gospodarki wodno-elektrolitowej. W tej grupie odnotowano 1 zgon okołoperacyjny, który był wynikiem wystąpienia u pacjentki nagłego incydentu neurologicznego, powikłanego wtórną niewydolnością oddechową i krążenia.

**Tab. 6 Całkowita ilość powikłań w badanych grupach**

Powikłanie wg CTCAE	Grupa interwencyjna n=54	Grupa kontrolna n=48	
Stopień 1 Łagodne	2	5	p=0,036
Stopień 2 Umiarkowane	1	1	
Stopień 3 Ciężkie	4	6	p<0,001
Stopień 4 Zagrażające życiu	1	4	
Stopień 5 Zgon	0	1	
<b>Całkowita ilość</b>	<b>8</b>	<b>17</b>	p=0,04

Wśród powikłań w grupie interwencyjnej dominowały powikłania związane bezpośrednio z techniką chirurgiczną – nieszczelności zespoleń, niedrożność oraz ewenteracja. Analiza ciężkości wszystkich powikłań między grupami wykazała istotną statystycznie różnicę ( $p=0,03$ ). Dodatkowo powikłania podzielono według ciężkości na dwie grupy – powikłania łagodne i ciężkie. Powikłania klasyfikowane były jako łagodne w 1 i 2 stopniu CTCAE. Do powikłań ciężkich zaliczono wszystkie od 3 stopnia CTCAE. Oba rodzaje powikłań występowały częściej w grupie, która nie otrzymywała suplementacji żywieniowej odpowiednio 11 i 5 ciężkich oraz 6 i 3

łagodne. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę zarówno pomiędzy liczbą lekkich ( $p=0,36$ ) jak i ciężkich powikłań ( $p<0,001$ ). Wynik ten był przyczyną decyzji o zakończeniu badania z przyczyn etycznych.

Na powikłania lekkie w naszej grupie złożyły się głównie powikłania infekcyjne ze strony rany pooperacyjnej, podczas gdy powikłania ciężkie obejmowały zarówno typowo chirurgiczne jak nieszczelności zespolenia czy niedrożność przewodu pokarmowego jak i niezwiązane bezpośrednio z wykonaniem zabiegu operacyjnego. Rodzaje powikłań szczegółowo przedstawiono w tabeli [Tab. 7].

**Tab. 7 Szczegółowe zestawienie powikłań w badanych grupach**

<b>Rodzaj powikłania</b>	<b>Grupa interwencyjna n=54</b>	<b>Grupa kontrolna n=48</b>
<b>Infekcyjne</b>		
Zakażenie rany	1	7
Zapalenie płuc	1	0
Posocznica	1	0
<b>Chirurgiczne</b>		
Nieszczelność zespolenia	0	2
Perforacja graftu przełyku	1	0
Krwawienie z żołądka	1	0
Podniedrożność	2	2
Niedrożność mechaniczna	1	1
Ewenteracja	0	2
<b>Pozostałe</b>		
Ciężkie zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej	0	1
Zawał serca	0	1
Zgon	0	1
<b>Całkowita ilość</b>	<b>8</b>	<b>17</b>

## 5. Dyskusja

Niedożywienie jako problem kliniczny jest znane od kilkudziesięciu lat. Równie dobrze poznane zostały jego skutki, oraz ich oddziaływanie na funkcje fizjologiczne organizmu człowieka. Mimo to, jest ono problemem, który zarówno w Polsce jak i na świecie dotyczy od kilku do kilkudziesięciu procent chorych przyjmowanych do szpitala [60, 61]. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów chirurgicznych i onkologicznych, ale także w wieku podeszłym oraz cierpiących na różne zaburzenia układu nerwowego. Znamienne jest, że odsetek chorych, u których występują cechy niedożywienia wzrasta wraz z długością pobytu w szpitalu. Dlatego przy planowaniu leczenia szpitalnego, niezwykle istotne jest, aby poza doбором najwłaściwszej metody leczenia choroby podstawowej przewidzieć też możliwość wystąpienia czynników powodujących zaburzenia odżywienia i skutecznie im zapobiegać.

W przypadku niektórych grup pacjentów, np. onkologicznych, procesy prowadzące do rozwoju niedożywienia rozpoczynają się długo przed pojawieniem się ich klinicznych wykładników. Mogą to być zarówno czynniki chorobowe, ekonomiczne jak i psychologiczne. Jak wykazało badanie pilotażowe przeprowadzone w Klinice Chirurgii Onkologicznej GUMed, zaburzenia psychologiczne związane z obecnością silnego stresu emocjonalnego dotyczą dużej większości chorych przed leczeniem operacyjnym z powodu nowotworu [43]. Zmagają się oni z ciężką chorobą, stresem sytuacyjnym oraz obawami odnośnie wyników terapii, co bezpośrednio wpływa na znaczne obniżenie jakości życia. Przez to dochodzi do mimowolnego zaniedbywania, kosztem czynności związanych z myśleniem o chorobie, wielu aspektów codziennego funkcjonowania, w tym kwestii związanych z prawidłowym żywieniem. Skutki takiego postępowania nakładają się na rozwijające się nieprawidłowości w stanie odżywienia wynikające z samej choroby nowotworowej oraz dolegliwości jej towarzyszących jak wymioty, biegunki, utrata apetytu, zmiana smaku, co prowadzi do stopniowego narastania niedożywienia [38, 43]. Jego pojawienie się nie tylko zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych, ale także wpływa na zmniejszenie skuteczności leczenia uzupełniającego i pogarsza rokowanie samej choroby [2, 7, 26, 31, 34, 36, 46].

Wyniki naszego badania potwierdzają te teorie. W momencie kwalifikacji do badania ocena na podstawie przyjętych kryteriów włączenia nie pozwalała na rozpoznanie niedożywienia. Średnie wartości wskaźnika BMI w granicach 25 kg/m<sup>2</sup> znacząco odbiegały od wartości przy których, według międzynarodowych wytycznych

należy rozpoznać niedożywienie ( $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ). Jednakże wartości procentowej utraty masy ciała  $>6-7\%$  w obu grupach, co nie jest jeszcze progiem upoważniającym do rozpoznania niedożywienia, świadczyć już mogą o aktywności procesów katabolicznych. Mimo że wytyczne ESPEN kwalifikują mimowolną utratę masy ciała jako zagrażającą niedożywieniem, a przez to wystąpieniem powikłań, dopiero gdy przekroczy ona  $10\%$  dotychczasowej, dane literaturowe na ten temat są niespójne. W 2003 Makela w badaniu kliniczno-kontrolnym na grupie 44 pacjentów operowanych z powodu nowotworu lewej części okrężnicy wykazał statystycznie istotny wzrost częstości nieszczelności zespolenia jelitowego już przy  $5\%$  mimowolnej utracie masy ciała [50]. Także Gregg badając grupę chorych operowanych z powodu raka pęcherza moczowego wskazał  $5\%$  utratę masy ciała jako istotny statystycznie ( $p < 0,01$ ) czynnik predykcyjny wystąpienia zgonu w ciągu 90 dni po zabiegu [34]. Z kolei Antoun w prospektywnym badaniu 275 chorych chirurgicznych z różnymi nowotworami przewodu pokarmowego (łącznie z guzami głowy i szyi) wykazał silną zależność między wystąpieniem ciężkich powikłań zarówno infekcyjnych jak nieinfekcyjnych a utratą masy ciała  $>15\%$  ( $p < 0,001$ ). W przypadku chorych, u których utrata masy ciała wynosiła  $>10\%$  stwierdził on istotny statystycznie wzrost ilości powikłań tylko w zakresie ciężkich powikłań infekcyjnych. Jednocześnie w obu grupach stwierdził istotne wydłużenie czasu hospitalizacji.

Także w naszym badaniu okazało się, że w grupie kontrolnej, w której chorzy od momentu kwalifikacji do badania w dalszym ciągu tracili masę ciała osiągając przed zabiegiem  $9,1\%$  utratę masy ciała liczba wszystkich powikłań była istotnie wyższa niż w grupie która otrzymywała suplementację żywieniową. Wydaje się, że wzrost masy ciała pod wpływem suplementacji oraz poprawa stanu metabolicznego organizmu miały tutaj działanie protekcyjne. Dotyczyło to zarówno powikłań infekcyjnych jak i tych związanych z nieszczelnością przewodu pokarmowego. O nasileniu procesów katabolicznych u badanych przez nas chorych świadczyły też wartości poziomu albumin oraz transferyny w dolnych granicach normy. Katabolizm jest nasilany przez stopniowo pogłębiające się niedożywienie oraz związany z obecnością nowotworu stan zapalny. Produkowana przez guz interleukina 6 stymuluje produkcję białek ostrej fazy w wątrobie co zwiększa zapotrzebowanie na aminokwasy, które przy ograniczonej podaży pobierane są z tkanki mięśniowej. Ten wzrost produkcji wpływa na hamowanie syntezy albuminy w wątrobie. Dodatkowo wysokie wartości TNF i innych cytokin zwiększają ucieczkę albumin przez naczynia włosowate. Zahamowanie spadku poziomu

albuminy oraz wzrost poziomu transferyny pod wpływem bogatobiałkowej doustnej suplementacji żywieniowej świadczy o zatrzymaniu lub zmniejszeniu nasilenia tych procesów degeneracyjnych [36]. Efektu tego nie dało się zauważyć u pacjentów w grupie kontrolnej naszego badania, gdzie stopniowe narastanie negatywnych skutków tych procesów miało swoje odzwierciedlenie w istotnym statystycznie spadku wartości zarówno albumin jak i transferyny. W bardzo dużym amerykańskim badaniu obserwacyjnym niski poziom albuminy w surowicy został uznany za najważniejszy czynnik predykcyjny okołoperacyjnej śmiertelności u pacjentów chirurgicznych. Gibbs i wsp. przeanalizowali grupę ponad 54 tysięcy chorych operowanych w 44 ośrodkach. Zakres zabiegów obejmował większość dziedzin zabiegowych. Z obserwacji wyłączyli oni tylko operacje kardiochirurgiczne, przeszczepy narządów oraz procedury o niewielkiej inwazyjności np. okulistyczne. Wśród 62 innych czynników hipoalbuminemia była najważniejszym predyktorem zdarzeń niepożądanych, przed skalą ASA i wartościami hematokrytu. Śmiertelność przy poziomie powyżej 46 g/l wynosiła poniżej 1% i wzrastała do 28% dla wartości poniżej 21 g/l. Zauważyli oni także wykładniczy wzrost śmiertelności przy spadkach albumin z poziomu 40 g/l [31]. Podobne zjawisko zostało zaobserwowane w naszym badaniu. W grupie, która nie otrzymywała doustnej suplementacji w okresie oczekiwania na zabieg, zauważyliśmy spadek wartości poziomu albumin o 3,5 g/l, co stanowiło 9,2%. Ilość powikłań pooperacyjnych w tej grupie była, jak opisano w wynikach badania, statystycznie istotnie wyższa. W związku z powyższym podejrzewać można, że ocena zmiany wartości tego parametru u osób bez cech niedożywienia może mieć znaczenie predykcyjne przy określaniu ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych.

Także w przypadku mniej inwazyjnych procedur hipoalbuminemia jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Blomberg zauważył wzrost śmiertelności okołoperacyjnej pacjentów kierowanych do założenia przezskórnej gastrostomii endoskopowej (PEG). Wśród 484 pacjentów cierpiących głównie na nowotwory i poudarowe zaburzenia połykania śmiertelność w ciągu 30 dni po tej procedurze wynosiła 12% przy współistnieniu hipoalbuminemii (Alb <30 g/l). W okresie 6-miesięcznym zmarło 37% chorych. Ryzyko zgonu w ciągu 30 dni wzrastało dwukrotnie przy wartościach BMI <18,5 oraz aż trzykrotnie przy poziomie albumin <30 g/l. Pokazuje to, że nawet w przypadku mniej inwazyjnych procedur paliatywnych przygotowanie żywieniowe do zabiegu jest niezwykle ważne gdyż istotnie zmniejsza ryzyko zgonu okołoperacyjnego [13]



Statystycznie istotny wzrost całkowitego poziomu limfocytów wpłynął na poprawę funkcjonowania układu immunologicznego, pomimo braku zastosowania immunomodulacji w podawanych przez nas preparatach. Według danych literaturowych wzrost odporności po zastosowaniu leczenia żywieniowego odbywa się poprzez poprawę funkcjonowania mechanizmów komórkowych, głównie limfocytów i mechanizmów fagocytozy. Rozkład subpopulacji tych komórek we krwi pacjentów poddawanych leczeniu żywieniowemu, zarówno bez jak i z dodatkiem immunomodulacji przebadali Gunerhan i wsp na niewielkiej grupie 42 pacjentów. Obserwowali zmianę ilości limfocytów CD4+ (T pomocnicze), CD8+ (T cytotoksyczne), CD16+/56+ (komórki NK) oraz CD 69. Pomimo, w większości, braku istotności statystycznej zarówno w obrębie grup badanych jak i pomiędzy, wykazali oni wzrost ilości poszczególnych populacji komórek. W grupach, które otrzymywały zwykłe żywienie oraz żywienie dojelitowe zaobserwowali oni istotny statystycznie wzrost ilości limfocytów CD8 w porównaniu z grupą otrzymującą immunomodulację, w której liczba komórek także była większa, jednak bez istotności statystycznej. Ilość komórek NK która we wszystkich grupach była poniżej normy przed żywieniem, nie zmieniła się po zastosowaniu leczenia [35]. Także Seike i wsp. nie zauważyli różnicy wpływu na funkcjonowanie układu odpornościowego między żywieniem poza a dojelitowym [65]. Niemniej podobnie jak w poprzednim badaniu oceniane były małe grupy pacjentów co mogło mieć wpływ na istotność wyników. Pierwszym badaniem które w odróżnieniu od pozostałych oceniało wpływ różnych protokołów żywieniowych na wzrost ilości limfocytów w tkankach było badanie Caglayan i wsp. z 2012 roku [22]. Porównywali oni materiał z przedoperacyjnej biopsji śluzówki z preparatem operacyjnym pod kątem obecności limfocytów naciekających guz (TIL – Tumor Infiltrating Lymphocytes). Wykazali, że pod wpływem żywienia zarówno pozajelitowego, immunomodulującego jak i zwykłej diety ich ilość w tkance nowotworowej istotnie się zwiększa. Tylko standardowe żywienie dojelitowe nie powodowało wzrostu ilości TIL. W porównaniu z pozostałymi grupami, żywienie immunomodulujące powodowało istotnie wyższy wzrost. Te wyniki potwierdzają wcześniejsze doniesienia o wpływie żywienia na sprawność immunologiczną organizmu. Niestety autorzy badania rozpatrywali efekt żywienia pod kątem jego wpływu na całkowite rokowanie choroby, a nie na przebieg pooperacyjny. Wprawdzie w przeprowadzonym przez nas badaniu nie badaliśmy szczegółowo wpływu na skład subpopulacji tych komórek, ale wzrostowi poziomu limfocytów towarzyszyła

redukcja ilości powikłań pooperacyjnych w tym także infekcyjnych co stanowi kliniczne potwierdzenie powyższych założeń.

Obserwując uzyskane w naszym badaniu wyniki należy zwrócić szczególną uwagę na nowe zagadnienie - oceny dynamicznej zmiany wartości parametrów laboratoryjnych w okresie przedoperacyjnym. Według naszej wiedzy, w literaturze światowej nie było ono szerzej badane pod kątem przydatności w ocenie ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Jednakże wydaje się, że zwłaszcza u pacjentów onkologicznych bez klinicznych cech niedożywienia, informacja ta może mieć kluczowe znaczenie. Istotnie statystycznie obniżenie wartości parametrów laboratoryjnych w czasie oczekiwania na zabieg świadczy o obecności procesów katabolicznych, nawet jeśli wartości te znajdują się w obrębie wartości referencyjnych dla danego parametru. Dotyczy to zwłaszcza albuminy, której poziom w międzynarodowych wytycznych należy do kryteriów rozpoznania niedożywienia. Obserwując zmianę jej poziomu, zanim jeszcze osiągnie niskie wartości upoważniające nas do rozpoznania niedożywienia, możemy oszacować jak bardzo nasilone są procesy kataboliczne i czy zasadne jest stosowanie suplementacji żywieniowej. Takie podejście, poprzez wczesne włączenie profilaktyki niedożywienia, pozwoli nam na spowolnienie lub całkowite opanowanie procesów katabolicznych, a przez to zwiększenie szans pacjenta na szybki powrót do zdrowia po zabiegu. Ta sama obserwacja dotyczy pozostałych parametrów. Wzrost poziomu białka będzie mówił o poprawie stanu odżywienia, a większa całkowita ilość limfocytów odzwierciedlać będzie poprawę stanu odporności pacjenta. Dokładna ocena przydatności tego parametru do określania ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych wymaga dalszych badań.

Analizując wyniki naszego badania oraz danych literaturowych należy wnioskować że niezwykle ważnym elementem planowania leczenia onkologicznego powinno być wczesne włączenie interwencji żywieniowej. W licznych badaniach na grupach chorych onkologicznych wykazujących cechy niedożywienia udowodniono, że przedoperacyjne żywienie istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań oraz polepsza rokowania co do wyniku leczenia [11, 21, 30, 37, 54]. Według wytycznych ESPEN, w przypadku ciężkiego niedożywienia i wyniszczenia nowotworowego należy zawsze zastosować leczenie żywieniowe przed zabiegiem, nawet kosztem jego odroczenia. Zalecenia te, jednak, nie precyzują czasu odroczenia potrzebnego na wyrównanie metaboliczne pacjenta. Wszędzie gdzie to możliwe najlepszą drogą podaży żywienia jest droga dojelitowa którą w razie konieczności można uzupełnić o żywienie

pozajelitowe [14]. W prospektywnym badaniu randomizowanym na grupie 214 niedożywionych chorych Kłęk i wsp. [40] wykazali że czynnikiem decydującym o wpływie żywienia na zmniejszenie ilości powikłań jest czas jego podania. Według autorów zastosowanie leczenia żywieniowego w okresie przedoperacyjnym ma zasadniczy wpływ na przebieg pooperacyjny, gdyż poprawia stan odżywienia i stan metaboliczny, niezależnie od rodzaju zastosowanej diety oraz obecności immunomodulacji. Dodatkowo w przypadku tych chorych zalecają oni podaż dojelitową jako metodę z wyboru. Te obserwacje potwierdzają też inni autorzy [14, 54]. Jednakże większość z tych badań prowadzona była na grupach pacjentów z niedożywieniem lub o wysokim ryzyku jego wystąpienia. Według naszej wiedzy do tej pory przeprowadzono niewiele badań nad suplementacją żywieniową pacjentów z rozpoznaniem nowotworem przewodu pokarmowego którzy w momencie kwalifikacji nie prezentowali cech niedożywienia [Tab. 8]. Z kolei dostępne badania skupiają się głównie na porównaniu leczenia dojelitowego i pozajelitowego.

Większość informacji dotyczących okołoperacyjnego żywienia tych chorych pochodzi z obserwacji dokonywanych przy okazji innych badań. Ljungqvist wskazuje na brak skuteczności przedoperacyjnego żywienia do i pozajelitowego u pacjentów prawidłowo odżywionych [48]. Z drugiej strony w przeglądzie systematycznym badań nad przedoperacyjnym żywieniem pacjentów poddawanych zabiegom na przewodzie pokarmowym Burden i wsp. powołują się na wyniki badań innych autorów których wnioski różnią się od powyższych [21].

**Tab. 8 Wykaz badań nad żywieniem okołoperacyjnym pacjentów bez cech niedożywienia**

Autor	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Schemat żywienia	Czas podaży	Rodzaj żywienia	Immuno-modulacja	Zmniejszenie ilości powikłań
<b>Gianotti, 2002</b>	RCT	305	Przedoperacyjne vs okołoperacyjne vs brak żywienia	5 dni	ONS/EN	TAK	TAK
<b>Horie, 2006</b>	PI	67	Przedoperacyjne vs brak żywienia	5 dni	EN	TAK	TAK
<b>Giger-Pabst, 2013</b>	RCT	108	Przedoperacyjne vs placebo	3 dni	ONS	TAK	NIE

RCT – badanie randomizowane; PI – badanie prospektywne interwencyjne; ONS – doustne suplementy odżywcze; EN – żywienie dojelitowe

Według autorów przeglądu Akbarshahi i Clark wykazali korzystny wpływ przedoperacyjnego żywienia pacjentów bez cech niedożywienia, jednakże bez odzwierciedlenia tego efektu w pomiarach laboratoryjnych i antropometrycznych

[1, 25]. Z kolei wyniki badań Bragi porównujące doustną suplementację z jej brakiem są niejednoznaczne. Jedynym badaniem, które dyskwalifikowało z udziału chorych z utratą masy ciała >10% było badanie Gianottiego z 2002 roku [30]. Badacze porównywali wpływ przedoperacyjnej doustnej suplementacji z żywieniem okołoperacyjnym (przedoperacyjna suplementacja i pooperacyjne żywienie dojelitowe) i brakiem żywienia. Wykazali oni przewagę leczenia żywieniowego nad jego brakiem w zapobieganiu występowania powikłań pooperacyjnych u tych pacjentów, jednakże bez istotnych różnic pomiędzy zastosowanymi rodzajami żywienia (13,7% vs 15,8% vs 30,4%). Porównywalną redukcję ilości powikłań udało się osiągnąć w naszym badaniu.

Wyniki naszego badania pomimo stosunkowo dużego zróżnicowania pod względem jednostek chorobowych w badanych grupach pacjentów, wyraźnie wskazują że stosowanie doustnej suplementacji poprawia stan odżywienia pacjentów. Efekty widoczne są w poprawie parametrów laboratoryjnych (poziom białka całkowitego) oraz istotnym przyroście masy ciała. Dodatkowo mniejsza ilość powikłań bezpośrednio związanych ze stanem odżywienia takich jak nieszczelność zespołań chirurgicznych oraz ewenteracji przemawia za jej stosowaniem. Wprowadzenie do diety suplementów odżywczych pomaga także, poprzez zatrzymanie spadku poziomu albumin i wzrost ilości transferyny opanować odpowiedź zapalną organizmu oraz poprawić funkcjonowanie układu odpornościowego. To z kolei objawia się mniejszą ilością powikłań infekcyjnych. Podobne obserwacje opisywali autorzy cytowanych wcześniej badań. Obserwacja grupy kontrolnej naszego badania wskazuje jednoznacznie, że nie stosowanie u tych chorych suplementacji w okresie przedoperacyjnym prowadzi do stopniowego pogarszania stanu metabolicznego pacjentów wyrażonego istotnym spadkiem masy ciała oraz wartości wszystkich ocenianych parametrów laboratoryjnych. Z punktu widzenia planowania skojarzonego radykalnego leczenia onkologicznego jest to niezwykle istotna informacja, ponieważ na dzień dzisiejszy brak jest wytycznych odnośnie właściwego podejścia żywieniowego do pacjentów, którzy nie prezentują cech niedożywienia.

Dane dotyczące odpowiedniej długości podawania żywienia lub suplementacji przed zabiegiem operacyjnym są także niespójne. Większość autorów, w tym wytyczne ESPEN mówią że w odniesieniu do pacjentów niedożywionych najkrótszy czas żywienia przedoperacyjnego to 10-15 dni [5, 15, 23, 54]. Ale według innych możliwy jest krótszy czas żywienia. Wytyczne Francuskiego Stowarzyszenia Anestezjologów

(SFAR) oraz Francuskojęzycznego Stowarzyszenia Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (SFNEP) zalecają leczenie do lub pozajelitowe przez 7-10 dni przed zabiegiem [23]. Są to jednak zalecenia oparte na ustaleniach panelu ekspertów obu Towarzystw, bez odnośników do badań klinicznych czy jakichkolwiek innych źródeł, w związku z czym stosowanie ich w codziennej praktyce może mieć, zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine, stosunkowo słabe uzasadnienie merytoryczne. Niemniej prowadzone były też badania, które oceniały skuteczność żywienia w krótszym czasie. Badanie japońskie z 2006 roku porównywało skuteczność żywienia dojelitowego z dodatkiem immunomodulacji z grupą kontrolną bez żywienia u pacjentów z rakiem jelita grubego bez cech niedożywienia [37]. Grupy badane wynosiły 33 i 34 osoby. Podawali oni 750 ml izokalorycznego (1kcal/1ml) preparatu przez 5 dni przed zabiegiem. Wykazali istotnie niższą ( $p<0,05$ ) ilość powikłań w postaci zakażeń rany w grupie która otrzymywała żywienie z immunomodulacją. W oparciu o wyniki badania pilotażowego które wykazało efekty immunomodulacji po zaledwie 2 dniach jej stosowania [32], Giger-Pabst przeprowadził podwójnie ślepe badanie z kontrolną grupą placebo oceniające wpływ 3-dniowej immunomodulacji na występowanie powikłań pooperacyjnych i długość hospitalizacji pacjentów dobrze odżywionych. Okazało się, że tak krótkie stosowanie leczenia nie wpływa na zmniejszenie ilości powikłań ani skrócenie długości pobytu. W związku z powyższym wydaje się, że najkrótszy czas potrzebny na osiągnięcie zamierzonego efektu metabolicznego to sugerowane 10-14 dni. Stosując immunomodulację można skrócić ten czas do kilku dni, niemniej brak jest danych na temat wpływu na występowanie ciężkich powikłań. W naszym badaniu stosując doustną suplementację bez dodatku immunomodulacji udało się osiągnąć efekt antykataboliczny oraz poprawę stanu odżywienia i zmniejszenia ilości powikłań w okresie 14-dniowym. Osiągnięcie istotnej statystycznie różnicy pod wpływem suplementacji w zakresie części parametrów – masy ciała, transferyny oraz poziomu limfocytów, pogranicza istotności w zakresie poziomu białka całkowitego i zatrzymania spadku poziomu albumin świadczy, że założony przez nas okres jest odpowiednim do wystąpienia tego efektu. Przedłużenie suplementacji na cały okres oczekiwania na zabieg operacyjny (około 20 dni w naszym badaniu) może spowodować jeszcze większą poprawę stanu metabolicznego pacjentów.

Mimo że nasze badanie zostało zakończone przedwcześnie, zanim włączono zakładaną wcześniej ilość osób, a może właśnie dzięki temu, jego wyniki dostarczają wystarczającej ilości informacji by zalecić stosowanie doustnej suplementacji

żywnościowej u wszystkich chorych oczekujących na zabieg operacyjny z powodu nowotworu nawet jeśli nie stwierdza się u nich cech niedożywienia. Uzyskanie istotnych statystycznie wyników na grupie o mniejszej liczebności uwiarygadnia je oraz wpływ przedoperacyjnej suplementacji żywnościowej na poprawę stanu metabolicznego.

## 5.1 Ograniczenia Pracy

Przeprowadzone przez nas badanie było badaniem prospektywnym, randomizowanym z grupą kontrolną, co według zasad Evidence Based Medicine pozwala na zaklasyfikowanie jego wyników jako wiarygodnych, o sile zaleceń 1B. Jednakże zidentyfikowaliśmy kilka czynników które mogą wpłynąć na zwiększone ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. Należą do nich - nie zastosowanie zaślepienia stosowanych przez nas produktów, oraz prowadzenie badania na dość zróżnicowanych pod względem rodzajów nowotworów grupach pacjentów.

Zgodność ilości faktycznie spożywanych suplementów z założoną protokołem badania ilością nie była weryfikowana, co także utrudnia precyzyjną ocenę wpływu suplementów na poprawę stanu odżywienia pacjentów, jednakże uzyskane wyniki taką ocenę uwiarygadniają.

## 6. WNIOSKI

Chorzy z nowotworami przewodu pokarmowego i jamy brzusznej są, ze względu na wielokierunkowy mechanizm działania, szczególnie narażeni na wystąpienie niedożywienia, nawet kiedy nie stwierdza się klinicznych cech jego wystąpienia. Obserwując wyniki przeprowadzonego przez nas badania można wyciągnąć następujące wnioski:

1. Zastosowanie doustnej suplementacji żywieniowej u chorych bez klinicznych cech niedożywienia wpływa na poprawę stanu odżywienia. Dodatkowo powoduje ono zatrzymanie związanych z chorobą procesów katabolicznych, a przez to zapobiega stopniowemu wyniszczaniu organizmu, co wpływa korzystnie na przygotowanie do zabiegu operacyjnego. Należy przypuszczać że zwiększenie ilości stosowanych suplementów lub wydłużenie czasu ich podawania będzie miało jeszcze większy wpływ na stan odżywienia chorych przygotowywanych do zabiegu operacyjnego.

2. Stosowanie doustnej suplementacji żywieniowej w okresie przedoperacyjnym powinno być zalecane u wszystkich chorych kwalifikowanych do leczenia operacyjnego, u których nie stwierdza się klinicznych cech niedożywienia. Wydaje się, że przyjęty przez nas 14-dniowy okres suplementacji jest najkrótszym koniecznym do wystąpienia jej efektu.

3. Wprowadzenie doustnej suplementacji żywieniowej w okresie przedoperacyjnym pozwala na osiągnięcie zakładanego zmniejszenia ilości powikłań pooperacyjnych u badanych przez nas pacjentów. Rzadsze występowanie powikłań w grupie otrzymującej suplementację dotyczyło zarówno lekkich jak i ciężkich powikłań, chociaż widoczne były różnice w charakterze najczęstszych powikłań w obu grupach.

4. Dynamiczna ocena zmiany wartości poziomu albumin w czasie, u chorych bez klinicznych cech niedożywienia, jest parametrem, który ma znaczenie przy ocenie ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Pomimo wyraźnych przesłanek do stosowania tego parametru, ocena jego rzeczywistej przydatności wymaga przeprowadzenia dodatkowych, ukierunkowanych badań.



## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Akbarshahi H., Andersson B., Norden M., Andersson R.: Perioperative Nutrition in Elective Gastrointestinal Surgery – Potential for Improvement ? *Dig Surg* 2008; 25: 165-174;
2. Alexandre J., Gross-Goupil M., Falissard B., Nguyen M., Gornet J., Misset J., Goldwasser F.: Evaluation of the nutritional and inflammatory status in cancer patients for the risk assessment of severe haematological toxicity following chemotherapy. *Annals of Oncology* 2003; 14: 36-41;
3. Allison S., Lobo D., Stanga Z.: The treatment of hypoalbuminemia. *Clinical Nutrition* 2001; 20: 275-279;
4. Antoun S., Rey A., Beal J., Montagne F., Pressoir M., Vasson M., Dupouiron D., Gourdiat-Borye A., Guillaume A., Maget B., Nitenberg G., Raynard B., Bachmann P.: Nutritional risk factors in planned oncologic surgery: what clinical and biological parameters should be routinely used? *World J Surg* 2009; 33: 1633-1640;
5. Arends J., Bodoky G., Bozzetti F., Fearon K., Muscaritoli M., Selga G., Bokhorst-de van der Schueren M., von Meyenfeldt M.: ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 245-259;
6. Argiles J.: Cancer-associated malnutrition. *European Journal of Oncology Nursing* 2005; 9: 39-50;
7. Asher V., Lee J., Bali A.: Preoperative serum albumin is an independent prognostic predictor of survival in ovarian cancer. *Med Oncol* 2012; 29: 2005-2009;
8. Baldwin C., Spiro A., Ahern R., Emery P.: Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 371-385;
9. Bauer J., Capra S., Ferguson M.: Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *European Journal of Clinical Nutrition* 2002; 56: 779-785;
10. Bhatt A.: Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind. *Perspect Clin Res* 2010; 1: 6-10;
11. Bin Jie M., Zhu-Ming J., Nolan M., Efron D., Zhu S., Yu K., Kondrup J.: Impact of nutritional support on clinical outcome in patients at nutritional risk: a multicenter,

- prospective cohort study in Baltimore and Beijing teaching hospitals. *Nutrition* 2010; 26: 1088-1093;
12. Bisgaard T., Kehlet H.: Early oral feeding after elective abdominal surgery – what are the issues? *Nutrition* 2002; 18: 944-948;
  13. Blomberg J., Lagergren P., Martin L., Mattsson F., Lagergren J.: Albumin and C-reactive protein levels predict short-term mortality after percutaneous endoscopic gastrostomy in a prospective cohort study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011; 73: 29-36;
  14. Bozzetti F., Braga M., Gianotti L., Gavazzi C., Mariani L.: Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomized multicentre trial. *Lancet* 2001; 358: 1487-92;
  15. Bozzetti F.: Perioperative nutrition of patients with gastrointestinal cancer. *British Journal of Surgery* 2002; 89: 1201-1202;
  16. Bozzetti F.: Quality of life and enteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 661-665;
  17. Bozzetti F.: Basics in clinical nutrition: nutritional support in cancer. *The European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2010; 5: 148-152;
  18. Braga M., Gianotti L., Gentilini O., Parisi V., Salis C., Di Carlo V.: Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition. *Crit Care Med.* 2001; 29: 242-248;
  19. Braga M., Gianotti L., Nespoli L., Radaelli G., Di Carlo V.: Nutritional Approach in Malnourished Surgical Patients. *Arch Surg* 2002; 137: 174-180;
  20. Braunschweig C., Levy P., Sheean P., Wang X.: Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 534-542;
  21. Burden S., Todd C., Hill J., Lal S.: Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery. (Review). *The Cochrane Library* 2012, Issue 11;
  22. Caglayan K., Oner I., Gunerhan Y., Ata P., Koksak N., Ozkara S.: The impact of preoperative immunonutrition and other nutrition models on tumor infiltrative lymphocytes in colorectal cancer patients. *The American Journal of Surgery* 2012; 204: 416-421;
  23. Chambrier C., Sztark F.: French clinical guidelines on perioperative nutrition. Update of the 1994 consensus conference on perioperative artificial nutrition for elective surgery in adults. *Journal of Visceral Surgery* 2012; 149: 325-336;

24. Chernoff R.: An Overview of Tube Feeding: From Ancient Times to the Future. *Nutrition in Clinical Practice* 2006; 21: 408-410;
25. Clark M., Plank L., Hill G.: Wound Healing Associated with Severe Surgical Illness. *World Journal of Surgery* 2000; 24: 648-654;
26. Crumley A., Stuart R., McKernan M., McMillan D.: Is hypoalbuminemia and independent prognostic factor in patients with gastric cancer ? *World J Surg* 2010; 34: 2393-2398;
27. Daly J., Weintraub F., Shou J., Rosato E., Lucia M.: Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 1995; 221: 327-338;
28. Emerson K., Binkley O.: Effect of administration of essential amino acids on utilization of dietary protein in malnutrition among war casualties. *Naval Medical Research* 1945; 2: 184-189;
29. Ferguson M., Bauer J., Banks M., Capra S.: Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition* 1999; 15: 458-464;
30. Gianotti L., Braga M., Nespoli L., Radaelli G., Beneduce A., Di Carlo V.: A Randomized Controlled Trial of Preoperative Oral Supplementation With a Specialized Diet in Patients With Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology* 2002; 122: 1763-1770;
31. Gibbs J., Cull W., Henderson W., Daley J., Hur K., Khuri S.: Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity. *Arch Surg* 1999; 134: 36-42;
32. Giger-Pabst U., Lange J., Maurer C., Bucher C., Schreiber V., Schlumpf R., Kocher T., Schweizer W., Krahenbuhl S., Krahenbuhl L.: Short-term preoperative supplementation of an immunoenriched diet does not improve clinical outcome in well-nourished patients undergoing abdominal cancer surgery. *Nutrition* 2013; 1-6;
33. Gomez de Lima K., Maio R.: Nutritional status, systemic inflammation and prognosis of patients with gastrointestinal cancer. *Nutr Hosp.* 2012; 27: 707-714;
34. Gregg J., Cookson M., Philips S., Salem S., Chang S., Clark P., Davis R., Stimson Jr C., Aghazadeh M., Smith Jr J., Barocas D.: Effect of pre-operative nutritional deficiency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2011; 185: 90-96;

35. Gunerhan Y., Koksall N., Sahin U., Uzun M., Eksioğlu-Demiralp E.: Effect of preoperative immunonutrition and other nutrition models on cellular immune parameters. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 467-472;
36. Gupta D., Lis C.: Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutrition Journal* 2010; 9: 69;
37. Horie H., Okada M., Kojima M., Nagai H.: Favourable effects of preoperative enteral immunonutrition on a surgical site infection in patients with colorectal cancer without malnutrition. *Surg Today* 2006; 36: 1063-1068;
38. Jastrzębski T., Polec T., Drucis K., Kąkol M.: Rola żywienia i poziomu albumin w procesie leczenia chorób nowotworowych. *Cancer Surgery* 2010; 2: 12-16;
39. Kingham T., Pachter H.: Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 269-278;
40. Kłęk S., Sierzega M., Szybicki P., Szczepanek K., Scisło L., Walewska E., Kulig J.: Perioperative nutrition in malnourished surgical cancer patients – a prospective randomized, controlled clinical trial. *Clinical Nutrition* 2011; 30: 708-713;
41. Kondrup J., Rasmussen H., Hamberg O., Stanga Z.: Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical Nutrition* 2003; 22: 321-336;
42. Krishna S., Zhao W., Grazzuti M., Sanathkumar N., Barlogie B., Anaissie E.: Incidence and risk factors for lower alimentary tract mucositis after 1529 courses of chemotherapy in a homogenous population of oncology patients. *Cancer* 2001; 117: 648-655;
43. Król K., Jastrzębski T., Jaśkiewicz J.: Analiza stanu emocjonalnego chorych na nowotwory złośliwe kwalifikowanych do leczenia operacyjnego. *Nowotwory (J Oncol)* 2011; 61: 40;
44. Kuppinger D., Hartl W., Bertok M., Hoffmann J., Cederbaum J., Bender A., Kuchenhoff H., Rittler P.: Nutritional screening for risk prediction in patients scheduled for extra-abdominal surgery. *Nutrition* 2013; 29: 399-404;
45. Kuzuya M., Sachiko I., Hiromi E., Kiwado O., Akihisa I.: Is serum albumin a good marker for malnutrition in the physically impaired elderly? *Clinical Nutrition* 2007; 26: 84-90;

46. Lai C., You J., Yeh C., Chen J., Tang R., Wang J., Chin C.: Low preoperative serum albumin in colon cancer: a risk factor for poor outcome. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 473-481;
47. Lien Y., Hsieh C., Wu Y., Hsu H., Hsu W., Wang L., Huang M., Huang B.: Preoperative serum albumin level is a prognostic indicator for adenocarcinoma of the gastric cardia. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2004; 8: 1041-1048;
48. Ljungqvist O., Dardai E., Allison S.: Basics in clinical nutrition: perioperative nutrition. *The European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2010; 5: 93-96
49. Loh K., Vriens M., Gerritsen A., Borel Rinkes I., van Hillegersberg R., Schippers C., Steenhagen E., Ong T., Moy F., Molenaar I.: Unintentional weight loss is the most important indicator of malnutrition among surgical cancer patients. *Neth J Med.* 2012; 70: 365-369;
50. Makela J., Kiviniemi H., Laitinen S.: Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 653-660;
51. Marin Caro M., Laviano A., Pichard C.: Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clinical Nutrition* 2007; 26: 289-301;
52. Marin Caro M., Laviano A., Pichard C.: Impact of nutrition on quality of life during cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 480-487;
53. Melchior J., Preaud E., Heurtebis J., Brami M., Duru G., Fontaine E., Hebuterne X., Lukacs B., Zazzo J., Panis Y., Nitenberg G.: Clinical and economic impact of malnutrition per se on the postoperative course of colorectal cancer patients. *Clinical Nutrition* 2012; 1-7;
54. Nespoli L., Coppola S., Gianotti L.: The role of enteral route and the composition of feeds in the nutritional support of malnourished surgical patients. *Nutrients* 2012; 4: 1230-1236;
55. Nitenberg G., Raynard B.: Nutritional support of the cancer patients: issues and dilemmas. *Clinical Reviews in Oncology/Hematology* 2000; 34: 137-168;
56. Nozoe T., Kimura Y., Ishida M., Saeki H., Korenaga D., Sugimachi K.: Correlation of pre-operative nutritional condition with post-operative complications in surgical treatment for esophageal carcinoma. *EJSO* 2002; 28: 396-400;
57. Ohnuma T., Holland J.: Nutritional consequences of cancer chemotherapy and immunotherapy. *Cancer Research* 1977; 37: 2395-2406;

58. Ottery F.: Rethinking nutritional support of the cancer patient: the new field of nutritional oncology. *Sem. Oncol.* 1994; 21: 770-778;
59. Ottery F.: Patient-Generated Subjective Global Assessment. *The Clinical Guide to Oncology Nutrition.* 2000; 11-23
60. Pertkiewicz M., Korta T.: Standardy żywienia pozajelitowego i żywienia dojelitowego. Wydawnictwo PZWL Warszawa 2005;
61. Polspen – Polskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego, Dojelitowego i Metabolizmu. Materiały szkoleniowe. [www.polspen.pl](http://www.polspen.pl);
62. Qaseem A., Snow V., Fitterman N., Hornbake E., Lawrence V., Smetana G., Weiss K., Owens D.: Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: a guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 575-580;
63. Richards C., Roxburgh C., MacMillan M., Isswiasi S., Robertson E., Guthrie G., Horgan P., McMillan D.: The relationships between body composition and the systemic inflammatory response in patients with primary operable colorectal cancer. *PLoS ONE* 2012; 7: 41883;
64. Schattner M.: Enteral nutritional support of the patient with cancer. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 297-302;
65. Seike J., Tangoku A., Yuasa Y., Okitsu H., Kawakami Y., Sumitomo M.: The effect of nutritional support on the immune function in the acute postoperative period after esophageal cancer surgery: total parenteral nutrition versus enteral nutrition. *J Med. Invest.* 58: 75-80;
66. Sobotka L.: Podstawy żywienia klinicznego. Wydawnictwo PZWL Warszawa 2007;
67. Sodergren M., Jethwa P., Kumar S., Duncan H., Johns T., Pearce C.: Immunonutrition in patients undergoing major upper gastrointestinal surgery: a prospective double-blind randomised controlled study. *Scandinavian Journal of Surgery* 2010; 99: 153-161;
68. Sun L., Chu K., Cheng S., Lu C., Kuo C., Hsieh J., Shih Y., Chang S., Wang J.: Preoperative carcinoembryonic antigen, albumin and age are supplementary to UICC staging systems in predicting survival for colorectal cancer patients undergoing surgical treatment. *BMC Cancer* 2009; 9: 288;
69. Tidmarsh F.: Malnutrition. *The Candian Medical Journal* 1923; 426-427;

70. Thoresen L., Frykholm G., Lydersen S., Ulveland H., Baracos V., Prado C., Birdsell L., Falkmer U.: Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. *Clinical Nutrition* 2012; 1-8;
71. Wheble G., Benson R., Khan O.: Is routine postoperative enteral feeding after oesophagectomy worthwhile? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2012; 15: 709-712;
72. Wilmore D., Kehlet H.: Management of patients in fast track surgery. *BMJ* 2001; 322: 473-376;

## **8. SPIS TABEL I RYCIN**

<b>8.1. Tabele</b>	Strona
Tab. 1. Kryteria włączenia/wyłączenia	24
Tab. 2. Skład doustnych suplementów odżywczych	25
Tab. 3. Rozkład jednostek chorobowych w badanych grupach	31
Tab. 4. Dane demograficzne i dotyczące stanu odżywienia pacjentów w badanych grupach w momencie kwalifikacji do udziału w badaniu (mediana)	33
Tab. 5. Dynamiczna zmiana wartości parametrów laboratoryjnych (mediana)	34
Tab. 6. Całkowita ilość powikłań w badanych grupach	36
Tab. 7. Szczegółowe zestawienie powikłań w badanych grupach	37
Tab. 8. Wykaz badań nad żywieniem okołoperacyjnym pacjentów bez cech niedożywienia	43
<b>8.2. Ryciny</b>	
Ryc. 1. Mechanizmy powstawania zaburzeń odżywiania	7
Ryc. 2. Skala NRS-2002	11
Ryc. 3. Skala SGA	13
Ryc. 4. Wybór drogi podaży leczenia żywieniowego	17
Ryc. 5. Schemat protokołu FAST-TRACK	27
Ryc. 6. Schemat badania	30
Ryc. 7. Rozkład wartości parametrów antropometrycznych w badanych grupach	32
Ryc. 8. Zmiana poziomu ocenianych parametrów laboratoryjnych i masy ciała	35