



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΘΡΕΨΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΡΕΞΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ.**

Υπεύθυνοι μελέτης **Γουνιτσιώτη Ηρώ-Σπυριδούλα**

Πουλημενάας Δημήτριος

Υπεύθυνη καθηγήτρια **Γραμματικοπούλου Μαρία**

Θεσσαλονίκη, 2013



**ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**



**ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ
Α' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Α.Π.Θ.
Διευθυντής: καθηγητής Β.ΤΑΡΛΑΤΖΗΣ
Τμήμα Ουρογυναικολογίας**

**ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΘΡΕΨΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΡΕΞΗΣ, ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ.**

Υπεύθυνοι μελέτης **Γουνιτσιώτη Ηρώ-Σπυριδούλα**

Πουλημενέας Δημήτριος

Υπεύθυνη καθηγήτρια **Γραμματικοπούλου Μαρία**

Θεσσαλονίκη, 2013

Περίληψη

Σκόπος: Πολλές έρευνες στο παρελθόν έχουν εκτιμήσει την κακή θρέψη σε καρκινικό πληθυσμό, όμως καμία δεν έχει συγκρίνει τη θρεπτική κατάσταση των ασθενών σε προ- και μετ-εγχειρητικό επίπεδο. Ο σκοπός της παρούσας πιλοτικής συγκριτικής μελέτης είναι τετραπλός. Να εξετάσει α) κατά πόσο το αντινεοπλασματικό χειρουργείο για γυναικολογικές κακοήθειες μπορεί να μεταβάλλει την κατάσταση θρέψης, β) ποιές ομάδες ασθενών διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση κακής θρέψης μετεγχειρητικά, γ) πώς συνδέεται η διάρκεια νοσηλείας με την κατάσταση θρέψης και δ) τη συσχέτιση γκρελίνης ορού με την κατάσταση θρέψης.

Μέθοδος: Το δείγμα αποτελούνταν από 53 ασθενείς με γυναικολογική κακοήθεια με προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση. Το δείγμα συλλέχθηκε από τον Οκτώβριο 2012 έως τον Ιούλιο 2013 από την 1^η Γυναικολογική Κλινική του Νοσοκομείου Παπαγεωργίου. Η κατάταξη των ασθενών έγινε με βάση το πρωτοκολλο FIGO. Για την εκτίμηση της υποθρεψίας χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο Υποκειμενικής Σφαιρικής Αξιολόγησης (SGA). Για την υποκειμενική εκτίμηση της όρεξης χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο CNAQ, ενώ για την αντικειμενική η μέτρηση των επιπέδων ακετυλιωμένης γκρελίνης ορού. Ανθρωπομετρικά δεδομένα, συνοσηρότητες, βιοχημικά και αιματολογικά δεδομένα χρησιμοποιήθηκαν ως παράμετροι που μπορεί να επηρεάζουν την κατάσταση θρέψης. Η εξέταση των ασθενών έγινε μια μέρα πριν τη χειρουργική επέμβαση και επαναλήφθηκε 30-40 ημέρες μετά το χειρουργείο. Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS v.17.

Αποτελέσματα: Όλες οι ανθρωπομετρικοί παράμετροι μειώθηκαν σημαντικά ένα μήνα μετά το χειρουργείο (βάρος, δερματοπτυχή τρικεφάλου, λιπώδης μάζα σώματος, $p \leq 0,05$). Η μετεγχειρητική υποθρεψία συσχετίστηκε με χαμηλό CNAQ σκορ, παχυσαρκία, υποθρεψία και υπεργλυκαιμία προεγχειρητικά. Σε μετεγχειρητικό επίπεδο συσχετίστηκε με χαμηλό CNAQ σκορ, παχυσαρκία και υψηλά επίπεδα κρεατινίνης ορού. Η γκρελίνη ορού βρέθηκε να έχει αρνητική συσχέτιση με όλες τις ανθρωπομετρικές παραμέτρους πριν και μετά το χειρουργείο ($p \leq 0,05$), ενώ βρέθηκε να έχει αρνητική συσχέτιση με την κατάσταση θρέψης μόνο προεγχειρητικά. Η διάρκεια νοσηλείας βρέθηκε να έχει αρνητική συσχέτιση με το σωματικό βάρος και τη λιπώδη μάζα σώματος. Δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της γκρελίνης ορού και του CNAQ σκορ, ενώ δεν ανιχνεύθηκε συσχέτιση ούτε μεταξύ του SGA και της καρκινικής εστίας και καρκινικού σταδίου.

Συμπεράσματα: Η κατάσταση θρέψης ασθενών με γυναικολογικό καρκίνο βρέθηκε να επηρεάζεται από μια πληθώρα παραμέτρων, τόσο σε προ- όσο και σε μετ-εγχειρητικό στάδιο. Η ανίχνευση διατροφικού κινδύνου κρίνεται απαραίτητη σε ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνου πριν τη χειρουργική επέμβαση.

Λέξεις κλειδιά

Γυναικολογικοί καρκίνοι, Παχυσαρκία, Κατάσταση θρέψης, Αξιολόγηση όρεξης, Γκρελίνη

Summary

Rationale: Several studies have assessed malnutrition among oncology patients, however none compared nutritional status pre- and post-operatively. This pilot comparative study aimed to define a) how the surgery for removal for gynecological oncology patients can alter the nutritional status post-operatively, b) which patients are at higher risk of malnutrition post-operatively, c) the impact of nutritional status on the length of hospital stay (LOS) and d) the association between serum ghrelin levels and the nutritional status.

Materials and methods: The sample included 53 gynecological oncology patients, scheduled for removal operation, recruited during Oct2012-Jul2013 from the 1st Dept. of Obstetrics & Gynecology, at Papageorgiou Hospital. Each case was staged according to the FIGO-IGCS classification. The Subjective Global Assessment (SGA) was used to classify malnutrition. CNAQ questionnaire was used for the subjective assessment of appetite, whereas acylated serum ghrelin levels were used for the objective one. Anthropometry, comorbidities, biochemical and hematological data were used as examined parameters possibly affecting nourishment. Measurements took place one day prior to the surgery and 30-40 days post-operatively. SPSS v.17 software was used for the statistical analysis.

Results: All anthropometric variables declined significantly one month after the surgery (weight, triceps skinfold, fat mass, $p \leq 0,05$). Post-operative malnutrition was associated with low CNAQ score, obesity, malnutrition and hyperglycemia pre-operatively. Post-operative malnutrition was associated with low CNAQ score, obesity and high serum creatinine levels post-operatively. Serum ghrelin levels were found to reversely correlate with all anthropometric variables pre- and post-operatively ($p \leq 0,05$), and reversely correlates with nutritional status pre-operatively. LOS reversely correlates with body weight and fat mass. No association was found between serum ghrelin levels and CNAQ score, neither between SGA and cancer site or stage.

Conclusion: Many parameters and comorbidities were found to help deteriorate the nutritional status of gynecological oncology patients. Nutritional screening should be mandatory in these patients prior to the surgery.

Key words

Gynecological cancer, Obesity, Nutritional status, Appetite assessment, Ghrelin

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	ΣΕΛΙΔΑ
Περίληψη	1
Summary	2
Κατάλογος συντομογραφιών	6
Ευρετήριο πινάκων	7
Ευρετήριο σχημάτων	7
Εισαγωγή	8
Γενικό Μέρος	12
1. Νεοπλασματική νόσος	13
1.1. Ορισμός-επιδημιολογία	13
2. Κακή θρέψη	14
2.1. Ορισμός – επιδημιολογία	14
2.1.1. Υποθρεψία	15
2.1.1.1. Ορισμός-επιδημιολογία	15
2.1.1.2. Διάκριση-εκτίμηση υποθρεψίας	16
2.1.2. Καχεξία	16
2.1.3. Υπερσιτισμός	18
2.1.3.1. Ορισμός-επιδημιολογία	18
2.1.3.2. Διάκριση – εκτίμηση παχυσαρκίας	20
2.1.3.3. Συσχέτιση παχυσαρκίας με τον καρκίνο	21
2.2. Συνέπειες κακής θρέψης	26
2.2.1. Κλινικές επιπτώσεις κακής θρέψης στον καρκίνο	28
2.3. Σημασία ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου και διατροφικής υποστήριξης	31
3. Κλινικά ευρήματα εκτίμησης κατάστασης θρέψης	32
3.1. Βιοχημικοί δείκτες	32
3.1.1. Αλβουμίνη	32
3.1.1.1. Ο ρόλος της αλβουμίνης	32
3.1.1.2. Αλβουμίνη ορού και ομοιόσταση	33

3.1.1.3.	Επίπεδα αλβουμίνης ορού και καρκίνος	33
3.1.2.	Γκρελίνη ορού	35
3.1.2.1.	Δομή της γκρελίνης	35
3.1.2.2.	Γκρελίνη ορού και ομοιόσταση	35
3.1.2.3.	Γκρελίνη και αντικαρκινική θεραπεία	37
Ειδικό Μέρος		39
1.	Σκοπός	40
2.	Δείγμα	40
2.1.	Μέγεθος δείγματος	40
2.2.	Τόπος διεξαγωγής της έρευνας	40
2.3.	Κριτήρια επιλογής – αποκλεισμού δείγματος	40
2.4.	Δείγματα που αποκλείστηκαν	41
2.4.1.	Αποκλεισμός από τον προσδιορισμό γκρελίνης πλάσματος	41
2.4.2.	Αποκλεισμός από τη λιπομέτρηση	41
3.	Χαρακτηριστικά μελέτης	42
3.1.	Μέθοδοι	42
3.2.	Προεγχειρητικός και μετεγχειρητικός έλεγχος	43
3.3.	Ερωτηματολόγιο υποκειμενικής εκτίμησης κατάστασης θρέψης – SGA	43
3.4.	Ερωτηματολόγιο υποκειμενικής εκτίμησης όρεξης – CNAQ	46
3.5.	Ανθρωπομετρία	46
3.6.	Κλινική εξέταση	47
3.6.1.	Αλβουμίνη ορού	48
3.6.2.	Κρεατινίνη ορού	48
3.6.3.	Γλυκόζη ορού	48
3.6.4.	Ολικά λευκώματα ορού	48
3.6.5.	Γκρελίνη ορού	49

4. Αποτελέσματα	50
5. Συζήτηση	61
5.1. Ανθρωπομετρικά δεδομένα	62
5.2. Συσχετίσεις διάρκειας νοσηλείας με ανθρωπομετρικά δεδομένα	63
5.3. Συσχετίσεις κακής θρέψης με άλλους παραμέτρους	64
5.3.1. Υποθρεψία και CNAQ score	65
5.3.2. Υποθρεψία και επίπεδα κρεατινίνης ορού	66
5.3.3. Υποθρεψία και επίπεδα γλυκόζης ορού	67
5.3.4. Υποθρεψία και παχυσαρκία	68
5.4. Συσχετίσεις γκρελίνης ορού με άλλους παραμέτρους	69
5.4.1. Γκρελίνη ορού και ανθρωπομετρικών δεδομένων	69
5.4.2. Γκρελίνη ορού και υποκειμενική αξιολόγηση θρέψης (SGA)	71
5.4.3. Γκρελίνη ορού και γλυκόζη ορού	72
6. Συμπεράσματα	73
Βιβλιογραφία	75

Κατάλογος συντομογραφιών

ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΑΣΜ	Άλιπη Σωματική Μάζα
Π.Μ.	Περίμετρος Μέσης
Π.Ι.	Περίμετρος Ισχύων
Π.Β.	Περίμετρος βραχίονα
Α.Δ.	Άθροισμα Δερματοπτυχών
IL-1	Ιντερλευκίνη-1
IL-6	Ιντερλευκίνη-6
IL-8	Ιντερλευκίνη-8
IFN-γ	Ιντερφερόνη-γ
TnF-α	Παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α
APPs	Πρωτεΐνες οξειάς φάσης
PIF	Παράγοντας του όγκου που προκαλεί πρωτεόλυση
LMF	Παράγοντας κινητοποίησης του λίπους
GHSR	Υποδοχέας γκρελίνης
PCOS	Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
IGFs	Ινσουλινόμορφοι αυξητικοί παράγοντες
IGF-1	Ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας-1
WHO	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
IDF	Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη
CNAQ	Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Όρεξης της Διατροφής
SGA	Υποκειμενική Σφαιρική Αξιολόγηση
TSF	Υποδόρια δερματοπτυχή τρικέφαλου
FIGO	Διεθνής Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής
LOS	Διάρκεια Παραμονής στο Νοσοκομείο (Length of Stay)

<u>Ευρετήριο πινάκων</u>	<u>Σελίδα</u>
Πίνακας 1: Κατηγοριοποίηση δείκτη μάζας σώματος	18
Πίνακας 2: Επιπολασμός εμφάνισης παχυσαρκίας στην Ελλάδα	19
Πίνακας 3: Κριτήρια διάγνωσης κεντρικής παχυσαρκίας	21
Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά δείγματος	51
Πίνακας 5: Καρκινική εστία και καρκινικό στάδιο ασθενών	52
Πίνακας 6: Ανθρωπομετρικό προφίλ ασθενών προ- και μετ-εγχειρητικά	53
Πίνακας 7: Επιλεγμένα βιοχημικά και αιματολογικά στοιχεία ασθενών προ- και μετεγχειρητικά	54
Πίνακας 8: Συσχετίσεις γκρελίνης ορού και άλλων παραμέτρων	55
Πίνακας 9: Συσχετίσεις LOS και ανθρωπομετρικών κατά την εισαγωγή και το εξιτήριο από το νοσοκομείο	56
Πίνακας 10: OR & 95% όρια εμπιστοσύνης του επιπολασμού της υποθρεψίας και άλλων παραμέτρων προεγχειρητικά	59
Πίνακας 11: OR & 95% όρια εμπιστοσύνης του επιπολασμού της παχυσαρκίας και άλλων παραμέτρων μετεγχειρητικά	60
<u>Ευρετήριο σχημάτων</u>	
Σχήμα 1: CNAQ σκορ προ- και μετ-εγχειρητικά σε σχέση με την καρκινική εστία	57
Σχήμα 2: SGA σκορ προ- και μετ-εγχειρητικά σε σχέση με το καρκινικό στάδιο	58

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι νεοπλασματικές ασθένειες αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες και την δεύτερη αιτία θανάτου στις οικονομικά αναπτυσσόμενες χώρες, ενώ αποτελεί την κυριότερη αιτία νοσηρότητας παγκοσμίως. Ο επιπολασμός της εμφάνισης καρκίνου φαίνεται να αυξάνει στις αναπτυσσόμενες χώρες, ως αποτέλεσμα του μεγαλύτερου μέσου όρου επιβίωσης καθώς και της υιοθέτησης στοιχείων του τρόπου ζωής που σχετίζονται με την ασθένεια, όπως μειωμένη φυσική δραστηριότητα, κάπνισμα, και υιοθέτηση δυτικού τρόπου διατροφής (Mokdad et al., 2004).

Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας για τον καρκίνο IARC (International Agency for Research on Cancer), ο επιπολασμός εμφάνισης του καρκίνου ανερχόταν στις 12,7 εκατομμύρια περιστατικά κατά το 2008, ενώ αντίστοιχα η κατά νόσο θνησιμότητα κατά το ίδιο έτος έφτανε τα 7,6 εκατομμύρια παγκοσμίως. Η νοσηρότητα όσο και η θνησιμότητα εκτιμάται ότι θα διπλασιαστούν έως το έτος 2030, εάν και αυτή η εκτίμηση ενδέχεται να είναι υποτιμημένη, εξαιτίας της δυτικοποίησης του τρόπου ζωής που υιοθετούν οι κάτοικοι των αναπτυσσόμενων χωρών (Ferlay et al., 2010).

Όσον αφορά στις γυναίκες, μια στις έξι περιπτώσεις εμφάνισης καρκίνου, αφορά σε γυναικολογική εστία, με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας να αποτελεί τον τρίτο πιο κοινό τύπο γυναικολογικού καρκίνου (Sankaranarayanan & Ferlay, 2006) και την τέταρτη κύρια αιτία θανάτου γυναικών παγκοσμίως (Sankaranarayanan & Ferlay, 2006). Στις ΗΠΑ ο καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί το δεύτερο πιο συχνό τύπο καρκίνου ανάμεσα στις γυναίκες και την κύρια αιτία θανάτου όσον αφορά στις γυναικολογικές κακοήθειες (Bandera et al., 2007; Chan et al., 2006).

Ο καρκίνος πρόκειται για μία πολυδιάστατη νόσο που επηρεάζει πληθώρα λειτουργιών του ανθρώπινου οργανισμού, συμπεριλαμβανομένης και της κατάστασης θρέψης (Arriba *et al.*, 2010). Ως κακή θρέψη ορίζεται η ελάττωση της καθαρής σωματικής μάζας σε σχέση με το φύλο, την ηλικία, το ύψος και τη δραστηριότητα του ατόμου και προκύπτει είτε πρωτοπαθώς, είτε δευτεροπαθώς, λόγω μειωμένης παροχής ενέργειας ή/και θρεπτικών συστατικών, ανάλογα με τις ανάγκες του ατόμου (Keller *et al.*, 1993). Η υποθρεψία αποτελεί κλινική διάγνωση που περιλαμβάνει αρκετά επικαλυπτόμενα σύνδρομα με κοινό σημείο αναφοράς, την ανεπαρκή

πρόσληψη βάρους στα παιδιά και την απίσχναση στους ενήλικες. Ανάλογα με τη βαρύτητα της δυσθρεψίας, επέρχονται μορφολογικές και λειτουργικές διαταραχές διαφόρων οργάνων, με σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα (von Meyenfheldt Maarten, 2005).

Το 85 % των ασθενών με νεοπλασματική νόσο, βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης κακής θρέψης, είτε λόγω της ίδιας της νόσου, είτε λόγω της θεραπείας αυτής (Davies, 2005). Πιο συγκεκριμένα, έρευνες έχουν δείξει πώς ο επιπολασμός της υποθρεψίας σε νεοπλασματικούς ασθενείς με κακοήθεια ανέρχεται στο 30 – 50% των περιπτώσεων (Garcia-Luna et al., 2006; Rivadeneira et al., 1998). Η περιοχή εκδήλωσης του καρκίνου, ο τύπος και το στάδιο, η αντικαρκινική θεραπεία που ακολουθείται καθώς και η εξατομικευμένη αντίδραση στη θεραπεία επηρεάζουν τον κίνδυνο για εμφάνιση κακής θρέψης (Shils, 1979). Η ενεργειακή και πρωτεϊνική υποθρεψία εμφανίζεται πολύ συχνά σε νοσοκομειακούς ασθενείς και έχει άμεση επίπτωση στην ποιότητα ζωής, το προσδόκιμο επιβίωσης, την ανοχή στη θεραπεία που ακολουθείται, καθώς αυξάνει επίσης και τη συνοσηρότητα (Capra et al., 2001; Carr et al., 1996; Windsor & Hill, 1988). Επιπρόσθετα, η κλινική επίπτωση της υποθρεψίας σε ασθενείς που χρήζουν χειρουργικής επέμβασης περικλείει αυξημένο κίνδυνο εγχειρητικών επιπλοκών (Obermair et al., 2001; Burnett et al., 1993; Terada et al., 1988), αυξημένα μετεγχειρητικά υπολείμματα όγκου μετά το αρχικό χειρουργείο (Obermair et al., 2001) και παρατεταμένη περίοδο διαμονής στο νοσοκομείο (Massad et al., 1993). Πολύ μεγάλο ποσοστό ασθενών με γυναικολογικές κακοήθειες, διαγιγνώσκεται με κακή θρέψη (Gadducci et al., 2001; Santoso et al., 2000; Spirtos and Ballon, 1988; Orr et al., 1985a, b), ενώ ιδιαίτερα επιρρεπείς εμφανίζονται οι ασθενείς που κακοήθεια των ωοθηκών σε προχωρημένο στάδιο (Dickerson et al., 1995; Tunca, 1983;).

Η μακροχρόνια κακή θρέψη μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη καχεξίας, η οποία και αποτελεί πρωταρχική αιτία θνησιμότητας για τους ασθενείς με καρκίνο. Πιο συγκεκριμένα, οι γυναικολογικές νεοπλασίες χαρακτηρίζονται από διαταραχές στο μεταβολισμό, αυξημένο αίσθημα κόπωσης, ανορεξία, ναυτία, αναιμία και

ανοσοκαταστολή που οδηγούν στο σύνδρομο της καχεξίας (Macciò *et al.*, 2012; Gullett *et al.*, 2009).

Τα τελευταία χρόνια, η κατάσταση θρέψης σε ασθενείς με νεοπλασματικές ασθένειες αποτελεί επίκεντρο ερευνητικού ενδιαφέροντος, ενώ πολλοί ερευνητές έχουν εστιάσει στο γυναικολογικό καρκίνο (Maccio *et al.*, 2012; Ryan *et al.*, 2011; Laky *et al.*, 2010; Zorlini *et al.*, 2008). Οι διατροφικοί παράγοντες που έχουν μελετηθεί εκτενέστερα είναι η υποθρεψία, η καχεξία και η μείωση της όρεξης (Gullett *et al.*, 2009; Mullen *et al.*, 2008). Για τη βιοχημική εκτίμηση της κατάστασης θρέψης, πλέον χρησιμοποιούμενοι δείκτες είναι η αλβουμίνη και τα λευκώματα ορού (Kathiresan *et al.*, 2011; Markman, 2010), ενώ για την υποκειμενική εκτίμηση της κατάστασης θρέψης προεγχειρητικά χρησιμοποιείται κυρίως το διατροφικό εργαλείο ανίχνευσης PG-SGA (Laky *et al.*, 2010). Τα αποτελέσματα των παραπάνω διαγνωστικών κριτηρίων έχουν συσχετιστεί με τη διάρκεια νοσηλείας, τις μετεγχειρητικές επιπλοκές, την πιθανή συνοσηρότητα και τη γενικότερη κατάσταση του ασθενούς μετεγχειρητικά. Για την εκτίμηση της όρεξης, χρησιμοποιούνται κυρίως υποκειμενικά ερωτηματολόγια εκτίμησης της όρεξης (Halliday *et al.*, 2012). Σε γνώση μας, καμία έρευνα σχετικά με την κατάσταση θρέψης σε καρκινοπαθείς δεν έχει διεξαχθεί σε ελληνικό πληθυσμό, ενώ σε καμία έρευνα δεν έχουν χρησιμοποιηθεί ανθρωπομετρικές μετρήσεις και βιοχημικά κριτήρια για την εκτίμηση της κατάστασης θρέψης σε προεγχειρητικό και μετεγχειρητικό επίπεδο. Δε γνωρίζουμε να έχει εκτιμηθεί βιοχημικά η θρέψη, μέσω της συγκέντρωση γκρελίνης ορού, ούτε να έχει γίνει σύγκριση μεταξύ της βιοχημικής (αντικειμενική) και της υποκειμενικής (ερωτηματολόγια) αξιολόγησης της όρεξης, σε ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο.

Ο σκοπός της παρούσας έρευνας είναι τετραπλός: να εξετάσει α) κατά πόσο, η υποβολή ασθενούς με γυναικολογικό καρκίνο σε χειρουργείο, μπορεί να μεταβάλει την κατάσταση θρέψης του ασθενούς, β) ποιες ομάδες ασθενών διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κακής θρέψης μετεγχειρητικά, γ) πώς η διάρκεια νοσηλείας ασθενών με γυναικολογικό καρκίνο, επηρεάζεται από την κατάσταση θρέψης των ασθενών, δ) πώς σχετίζονται/μεταβάλλονται τα επίπεδα γκρελίνης ορού από την κατάσταση θρέψης του ατόμου μετεγχειρητικά.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Νεοπλασματική νόσος

1.1. Ορισμός-επιδημιολογία

Ο όρος νεοπλασία, σημαίνει «νέα ανάπτυξη». Όπως ορίζεται από τον Willis, “νεόπλασμα είναι μια ανώμαλη μάζα ιστού, η ανάπτυξη της οποίας είναι υπερβολική και ασύμβατη σε σύγκριση με εκείνη των φυσιολογικών ιστών, εμμένει δε με τον ίδιο φυσιολογικό τρόπο ακόμη και μετά την εξάλειψη των ερεθισμάτων που προκάλεσαν τη μεταβολή” (Willis & Adams, 2005). Η θεμελιώδης αρχή όλων των νεοπλασιών, είναι η γενετική μεταβολή, που επιτρέπει τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων, ο οποίος είναι ανεξάρτητος των φυσιολογικών ερεθισμάτων της ανάπτυξης των κυττάρων (Stricker & Kumar, 2007). Χαρακτηριστικό των νεοπλασματικών κυττάρων είναι η έλλειψη μηχανισμών ελέγχου, που οδηγεί στην αυτόνομη ανάπτυξη αυτών, ανεξαρτήτως από τον περιβάλλον και την κατάσταση θρέψης του ξενιστή. Ωστόσο τα νεοπλάσματα εξαρτώνται από τον ξενιστή για την θρέψη και την αιμάτωση τους. Ο όρος “νεοπλασία” ταυτίζεται με τον όρο “όγκος”. Τα νεοπλάσματα διακρίνονται σε καλοήθη και κακοήθη, και η διάκριση αυτή γίνεται με την εκτίμηση της κλινικής συμπεριφοράς του νεοπλάσματος, δηλαδή τα χαρακτηριστικά του ιστού, τα χαρακτηριστικά της ανάπτυξής του νεοπλάσματος και τη δυνατότητα διήθησης και μετάστασης (Grant, 2008, Stricker & Kumar, 2007) . Η διήθηση και η μετάσταση είναι χαρακτηριστικά που κατηγορηματικά προσδιορίζουν ένα κακόηθες νεόπλασμα. Η αιτία της καρκινογένεσης είναι η γενετική βλάβη ή αλλιώς μετάλλαξη ενός φυσιολογικού κυττάρου, η οποία μπορεί να προκύψει από τη δράση περιβαλλοντικών παραγόντων όπως χημικές ουσίες, ακτινοβολία και ιοί Stricker & Kumar, 2007.

Οι αιτίες ανάπτυξης καρκίνου είναι πολλές, συμπεριλαμβανομένων, περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως ακτινοβολία, χημικές ουσίες (καρκινογόνα), ιοί (σχήμα 1). Την τελευταία δεκαετία πληθώρα ερευνών κατατάσσουν το σύγχρονο τρόπο ζωής και τα αποτελέσματα αυτού και πιο συγκεκριμένα τη φτωχή διατροφή, τη μειωμένη φυσική δραστηριότητα, το κάπνισμα, την παχυσαρκία, και το αλκοόλ, στα βασικά αίτια καρκινογένεσης (Mokdad et al., 2004). Έρευνες έδειξαν πως οι υπέρβαροι και οι παχύσαρκοι έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου και μειωμένο ποσοστό επιβίωσης από καρκίνο (Eyre et al, 2004; Calle et al., 2003; Rock and Demark-

Wahnfried, 2002). Η έρευνα πρόληψης κατά του καρκίνου ΙΙ, έδειξε πως ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος συνδέεται σημαντικά με υψηλότερα ποσοστά θανάτου σε 12 τύπους καρκίνου στις γυναίκες και σε 11 τύπους καρκίνου στους άνδρες (Calle et al., 2003).

2. Κακή θρέψη

2.1. Ορισμός – Επιδημιολογία

Η κακή θρέψη, αποτελεί κλινική διάγνωση που περιλαμβάνει αρκετά επικαλυπτόμενα σύνδρομα. Σύμφωνα με τον Keller (1993) η κακή θρέψη εμπεριέχει: (1) τον υποσιτισμό που προκαλείται από ανεπαρκή διατροφική πρόσληψη, (2) τον υπερσιτισμό που προκαλείται από υπερβολική διατροφική πρόσληψη, (3) συγκεκριμένες διατροφικές ανεπάρκειες και (4) διαταραχές εξαιτίας λανθασμένης αναλογικά, διατροφικής πρόσληψης.

Οι όροι “κακή θρέψη” και “υποθρεψία” και “δυσθρεψία” , πολλές φορές ταυτίζονται βιβλιογραφικά, καθιστώντας δύσκολη την διαφοροποίηση αυτών. Ωστόσο, ο ακριβής ορισμός της κακής θρέψης και η παθογένεια αυτής, διαφοροποιούνται ανάλογα και με τους αιτιολογικούς παράγοντες που την προκαλούν και την υποκείμενη νόσο. Ανάλογα με τη βαρύτητα της δυσθρεψίας, επέρχονται μορφολογικές και λειτουργικές διαταραχές διαφόρων οργάνων, με σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα (von Meyenfeldt Maarten , 2005).

Ακόμα και οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης κακής θρέψης, και έχουν ανάγκη διατροφικής παρέμβασης και υποστήριξης (Han et al., 2011; Cruz-Jentoft et al., 2010; Jensen et al., 2010; Soeters et al., 2008).

Σύμφωνα με τους Davies et al (2005), το 85% των ασθενών με καρκίνο, διατρέχει διατροφικό κίνδυνο ανάπτυξης κακής θρέψης, είτε εξαιτίας της ασθένειας, είτε εξαιτίας της θεραπείας αυτής. Πιο συγκεκριμένα ο επιπολασμός της υποθρεψίας στους ογκολογικούς ασθενείς κυμαίνεται στο 30 - 50% (García-Luna et al., 2006; Isabel T. D. Correia et al., 2000; Rivadeneira et al., 1998). Καταστάσεις κακής θρέψης αποτελούν η αστία, η καχεξία και η προ καχεξία, η παχυσαρκία, ο μαρασμός,

το Kwashiorkor και η σαρκοπενία (Han et al., 2011; Cruz-Jentoft et al., 2010; Jensen et al., 2010; Jensen et al., 2009)

2.1.1. Υποθρεψία

2.1.1.1. Ορισμός-επιδημιολογία

Σύμφωνα με την ESPEN, ως ορισμός των της δυσθρεψίας ορίζεται ο εξής: «Η δυσθρεψία είναι μια υποξεία ή χρόνια κατάσταση διαταραγμένης διατροφής, κατά την οποία ένας συνδιασμός διαφόρων βαθμών υπέρ- ή υποθρεψίας και φλεγμονώδους εξεργασίας οδηγεί σε αλλαγή στη σύνθεση του σώματος και σε μειωμένη λειτουργικότητα» (Soeters et al., 2008).

Η υποθρεψία στους ενήλικες είναι συχνά μη ανιχνεύσιμη στους νοσοκομειακούς ασθενείς, καθιστώντας έτσι δύσκολο το προσδιορισμό του επιπολασμού της κακής θρέψης σ' αυτόν τον πληθυσμό (Jensen et al., 2010) Αυτό οδήγησε στη δημιουργία διαφόρων κριτηρίων και διαφορετικών προσεγγίσεων όσο αφορά στην ανίχνευση της νοσοκομειακής υποθρεψίας, πολλών εκ των οποίων δεν ήταν επιστημονικώς βασισμένα και αποδεκτά (van Verooij et al., 2011; Kaiser et al., 2010; Laporte et al., 2001; Ferguson et al., 1999). Σήμερα δεν υπάρχει μια σαφής, παγκοσμίως αποδεκτή προσέγγιση για την ανίχνευση και διάγνωση της νοσοκομειακής υποθρεψίας σε ανήλικες.

Η υποθρεψία είναι κοινή ανάμεσα σε νοσοκομειακούς ασθενείς με κακοήθειες και σε υπερήλικες (Lochs and Dervenis, 2003). Υπολογίζεται ότι ο επιπολασμός της υποθρεψίας κυμαίνεται από 15% μέχρι 60% στο νοσοκομειακό πληθυσμό, και το εύρος έγκειται στις διαφορετικές μεθόδους εκτίμησης του επιπολασμού (Mueller et al., 2011).

2.1.1.2. Διάκριση – εκτίμηση υποθρεψίας

Τα διαγνωστικά εργαλεία στα πρωτόκολλα ανίχνευσης υποθρεψίας, ποικίλουν από απλή καταγραφή/αξιολόγηση της όρεξης και ακούσιας απώλειας βάρους (Ferguson et al., 1999) , έως και πιο περίπλοκα πρωτόκολλα που περιλαμβάνουν ανθρωπομετρικές μετρήσεις και εργαστηριακές εξετάσεις (Laporte et al., 2001; Kaiser et al., 2010; van Verooij et al., 2011).

Σύμφωνα με την ASPEN (White et al., 2012), εφόσον δεν υπάρχει μια σαφής παράμετρος για την ανίχνευση υποθρεψίας σε ενήλικες, η αναγνώριση δυο ή περισσότερων χαρακτηριστικών από τα ακόλουθα προτείνεται ως διάγνωση:

- Ανεπαρκής ενεργειακή πρόσληψη
- Απώλεια βάρους
- Απώλεια μυϊκής μάζας
- Απώλεια υποδόριου λίπους
- Τοπική ή γενική κατακράτηση υγρών που καλύπτει απώλεια βάρους
- Μειωμένη λειτουργική ικανότητα, μετρούμενη με δυναμομέτρηση χειρός

2.1.2. Καχεξία

Ο όρος καχεξία, προέρχεται απλό τις ελληνικές λέξεις “κακός” και “ἕξις” που σημαίνει κατάσταση. Η καχεξία μπορεί να οριστεί ως ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο, χαρακτηριζόμενο από ακούσια σημαντική μείωση του σωματικού βάρους , απώλεια σκελετικής μυϊκής μάζας και λιπώδους ιστού, καθώς και αυξημένο πρωτεϊνικό καταβολισμό, λόγω της υποκείμενης νόσου (Jensen et al., 2009; Evans *et al.*, 2008). Χαρακτηρίζεται επίσης από συνοδή ανορεξία, αναιμία, συστηματική φλεγμονώδη απάντηση, διαταραχές υδρικής ισορροπίας και ηλεκτρολυτών, με γενικό αποτέλεσμα την προοδευτική έκπτωση των ζωτικών λειτουργιών, αυξάνοντας έτσι τη νοσηρότητα και θνησιμότητα των καχεκτικών ασθενών.

Η έντονη απώλεια σωματικού βάρους, που είναι και το κυρίαρχο χαρακτηριστικό της καχεξίας, μπορεί να μην είναι εμφανής λόγω της κατακράτησης υγρών μέσω της ζύγισης του ασθενούς. Η καχεξία είναι μια κλινική κατάσταση που δεν είναι πλήρως

αντιστρέψιμη από τη κοινή διατροφική υποστήριξη, και οδηγεί σε προοδευτική μείωση της λειτουργικότητας του οργανισμού, αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας (Bozzetti et al., 2009).

Παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση της καχεξίας είναι η ανορεξία, το αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας και μεταβολικές αλλαγές όπως αυξημένη φλεγμονώδης αντίδραση, αυξημένη μυϊκή πρωτεόλυση, διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπών (Skipworth et al., 2007). Η καχεξία, ως καταβολική ασθένεια, πρέπει να διαφοροποιείται από την ασιτία, την σαρκοπενία (απώλεια μυϊκής μάζας και δύναμης). Συνήθως συνδέεται με καταστάσεις ή χρόνιες ασθένειες που καταλήγουν σε διαρκή φλεγμονή ήπιας έως μέτριας έντασης, όπως οι προχωρημένου σταδίου κακοήθειες (Alisson et al., 2011).

2.1.3. Υπερσιτισμός

2.1.3.1. Ορισμός – Επιδημιολογία

Ως κατάσταση υπερσιτισμού, χαρακτηρίζεται η υπερβαρία και η παχυσαρκία. Πιο συγκεκριμένα η παχυσαρκία αποτελεί μια κατάσταση χρόνιου υπερσιτισμού, και διαγιγνώσκεται με τη χρήση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), που ορίζεται ως το κλάσμα του βάρους (σε Kg) προς το τετράγωνο του ύψους (σε m). Ως παχυσαρκία ορίζεται ο $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30\text{kg/m}^2$ (WHO/IASO/IOTF, 2000).

ΔΜΣ (Kg/m ²)	Κατάταξη ΣΒ	Κατάταξη ασθενούς
<18,5	Ελλιποβαρής	Λιποβαρής
18,5 ≤ ΔΜΣ ≤ 25	Φυσιολογικό	Νορμοβαρής
25 ≤ ΔΜΣ ≤ 29,9	Υπερβάλλον ΣΒ	Υπέρβαρος
30 ≤ ΔΜΣ ≤ 40	Παχυσαρκία	Παχύσαρκος
≥ 40	Νοσογόνος παχυσαρκία	Παχύσαρκος

ΣΒ: σωματικό βάρος

Πίνακας 1: Κατηγοριοποίηση δείκτη μάζας σώματος (WHO/IASO/IOTF, 2000)

Αν και ο ΔΜΣ είναι πολύ εύκολος στη χρήση και αρκετά αξιόπιστος, μπορεί να μην έχει ευαισθησία στη μέτρηση του λίπους σε πολύ κοντούς ή ψηλούς ασθενείς, ή σε άτομα με ανεπτυγμένο μυϊκό ιστό (Petrobelli, 2005).

Στα παχύσαρκα άτομα υπάρχει μη φυσιολογική, ή υπερβολική συσσώρευση λίπους στο λιπώδη ιστό, σε βαθμό τέτοιο ώστε να θέτει σε κίνδυνο την υγεία τους (Garrow JS, 1988). Ετυμολογικά, ο όρος προέρχεται από τις λατινικές λέξεις *ob+esum*, δηλαδή «εξαιτίας της πρόσληψης τροφής». Αιτιολογικά, η παχυσαρκία αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό νόσημα, με, τον εξορισμού, κύριο παράγοντα το θετικό ενεργειακό ισοζύγιο. Ουσιαστικά μιλάμε για μια θερμοδυναμική ανισορροπία που οφείλεται τόσο σε γενετικούς, όσο και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Το υπερβάλλον λίπος μπορεί να κατανέμεται ομοιόμορφα σε όλο το σώμα ή και όχι. Υπάρχουν διαφορές στην κατανομή λίπους με βάση το φύλο, όπου στους άντρες το λίπος τείνει να κατανέμεται γύρω από τη μέση τους (ανδροειδής τύπος παχυσαρκίας), ενώ στις γυναίκες είναι πιο πιθανό να δούμε λίπος κατανεμημένο στους γλουτούς και μηρούς (γυναικοειδής τύπος παχυσαρκίας).

Με την παχυσαρκία σχετίζονται μια πληθώρα παθολογικών καταστάσεων, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, το μη-αλκοολικό λιπώδες ήπαρ, η υπνική άπνοια και ο καρκίνος (Poirier et al., 2006). Η παχυσαρκία αποτελεί μια κατάσταση δυσθρεψίας (Soeters et al., 2008).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO, 2008), σε παγκόσμια κλίμακα, περίπου το 50% του πληθυσμού είναι υπέρβαροι, ενώ η παχυσαρκία πλήττει το 23% των γυναικών και το 20% των ανδρών. Συγκεκριμένα για την Ευρώπη, 30-70 % των ενήλικων Ευρωπαίων είναι υπέρβαροι, ενώ 1-3 ενήλικοι είναι παχύσαρκοι, με ανησυχητικά ποσοστά και σε παιδιά και εφήβους. Σε μετά-ανάλυση δημοσιευμένων ερευνών από το 1990 έως το 2008, οι Berghöfer et al (2008) βρήκαν πως από παχυσαρκία πάσχουν το 4-28,3 % των Ευρωπαίων ανδρών και το 6,2-36,5% των γυναικών, με τα μεγαλύτερα ποσοστά να παρατηρούνται στην κεντρική, ανατολική και νότια Ευρώπη.

Σε μελέτη που διεξήχθη στην Ελλάδα, σε ηλικίες 18-79, τα ποσοστά έχουν ως εξής

	BMI (25-29,9 Kg/m²)	BMI>30 Kg/m²
Άνδρες	50,8%	27,9%
Γυναίκες	29,3%	25,6%

Πίνακας 2: Επιπολασμός εμφάνισης παχυσαρκίας στην Ελλάδα.

(Koukoulis et al., 2010; IASO)

Ο Bergstrom και οι συνεργάτες του (2001), υπολόγισαν πώς το υπερβάλλον βάρος επηρεάζει την επιβίωση από τον καρκίνο και βρήκαν πως, περίπου 36.000 θάνατοι Ευρωπαίων από καρκίνο θα μπορούσαν να έχουν αποφευχθεί με μείωση του ποσοστού επί του πληθυσμού, των υπέρβαρων και παχύσαρκων στο μισό. Παρόμοια μελέτη στην Αμερική έδειξε πως ο αριθμός των θανάτων από καρκίνο θα μπορούσε να πέσει κατά 90.000 το χρόνο, αν οι ενήλικοι διατηρούσαν BMI < 25 Kg/m² για όλη τους τη ζωή (Calle et al., 2003). Οι ίδιοι ερευνητές, βρήκαν πως γυναίκες με BMI > 40 Kg/m², είχαν 62% μεγαλύτερη πιθανότητα αποβίωσης, μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου και χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με νορμοβαρείς γυναίκες.

Το 39% των καρκίνων του ενδομητρίου σε Ευρωπαϊές γυναίκες αποδίδεται στην παχυσαρκία, ενώ τα επιδημιολογικά στοιχεία για αυτόν τον τύπο καρκίνου δείχνουν πως γυναίκες με 13 Kg (30 pounds) και 22 Kg (50 pounds) παραπάνω από το ιδανικό τους βάρος, έχουν τριπλάσια και δεκαπλάσια, αντίστοιχα, πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου (Bergstrom et al., 2001).

Για τον καρκίνο των ωοθηκών υπάρχουν μικτά αποτελέσματα σε σχέση με το πόσο το υπερβάλλον βάρος επηρεάζει την πιθανότητα ανάπτυξης του, με τη βιβλιογραφική ανασκόπηση να δείχνει είτε ήπια συσχέτιση (Calle et al., 2003; Lapidus et al., 1988), είτε ασαφή ή μη αξιόλογη συσχέτιση (Jonsson et al., 2003; Tornberg et al., 1994). Αξιοσημείωτες είναι οι έρευνες των Engeland et al (2003), όπου βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της εφηβικής παχυσαρκίας και της ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών σε προεμμηνοπαυσιακή ηλικία, και των Rodriguez et al (2002), όπου η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο αποβίωσης από τον καρκίνο των ωοθηκών.

Ακόμη, μια μετά-ανάλυση ελεγχόμενων μελετών έδειξε πως η παχυσαρκία (BMI > 30 kg/m²), σχετίζεται με στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών κατά 30%, όταν συγκρίθηκε με φυσιολογικού βάρους άτομα (BMI < 25 kg/m²)(Olsen et al., 2007).

2.1.3.2. Διάκριση – εκτίμηση παχυσαρκίας

Μέχρι σήμερα έχουν δημιουργηθεί αρκετά μοντέλα τα οποία προσπαθούν να διακρίνουν την παχυσαρκία. Ένα από αυτά είναι η διάκριση της σε απλή και κεντρική

παχυσαρκία. Η διάγνωση της κεντρικής παχυσαρκίας γίνεται με τη μέτρηση της περιμέτρου της μέσης και με φυλετικά κριτήρια, τα οποία συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα (IDF, 2006; Pouliot et al., 1994).

	Ευρωπαίοι	Βορειοαμερικάνοι	Κινέζοι/ Ιάπωνες
Γυναίκες	ΠΜ ≥80 cm	ΠΜ≥88 cm	ΠΜ≥80 cm
Άντρες	ΠΜ≥94 cm	ΠΜ≥102 cm	ΠΜ≥90 cm

ΠΜ:περίμετρος μέσης

Πίνακας 3: Κριτήρια διάγνωσης κεντρικής παχυσαρκίας

(IDF, 2006; Pouliot et al., 1994)

Η κεντρική παχυσαρκία συνδέεται με καρδιομεταβολικές επιπλοκές, και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη (Patel et al., 2013).

2.1.3.3. Συσχέτιση παχυσαρκίας με καρκίνο

Με βάση την παρατήρηση ότι η παχυσαρκία αποτελεί συχνά συν υπάρχον νόσημα στο καρκίνο, οι ερευνητές έστρεψαν την προσοχή τους στο ρόλο του λιπώδους ιστού στον καρκίνο, βασιζόμενοι στην υπόθεση ότι i) επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και ορισμένων τύπων καρκίνου (καρκίνος του οισοφάγου, του ενδομητρίου, των νεφρών κ.α.) και ii) τα λιποκύτταρα αποτελούν βασικό συστατικό του μικροπεριβάλλοντος πολλών όγκων (καρκίνος του στήθους, του στομάχου, των ωοθηκών), προωθώντας έτσι την ανάπτυξη τους (Nieman et al., 2013). Ακόμη, βάσει επιδημιολογικών ερευνών, προτείνεται μια σύνδεση μεταξύ της παχυσαρκίας με τον καρκίνο, αλλά και με την αύξηση της πιθανότητας καρκινογένεσης για κάθε 5 Kg/m² αύξησης του ΔΜΣ, όσο και με τη θνησιμότητα από καρκίνο (Reeves et al., 2012; Renehan et al., 2008). Συγκεκριμένα για τη θνησιμότητα, η παχυσαρκία αυξάνει την πιθανότητα αποβίωσης από καρκίνο στο 52% και 88% σε άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα (Calle et al., 2003).

Πολλές έρευνες δείχνουν πως η εμφάνιση του καρκίνου σχετίζεται με το μεταβολικό επαναπρογραμματισμό των λιποκυττάρων στο καρκινικό μικροπεριβάλλον, ενώ ο

Behan και οι συνεργάτες του (2010), σημείωσε πως τα λιποκύτταρα ενισχύουν την αντίσταση του σώματος σε 3 αντικαρκινικά φάρμακα, και εν τέλει οδηγούν στην επιβίωση καρκινικών κυττάρων σε αιματολογικές κακοήθειες, σε δείγματα ποντικών. Ακόμη, έχει βρεθεί πως δευτεροπαθή νοσήματα που προκαλούνται από την παχυσαρκία, όπως ο διαβήτης και καρδιαγγειακά νοσήματα, μπορεί να επηρεάσουν την ευαισθησία στη χημειοθεραπεία (Skirnisdottir et al., 2008; Kjaerbye-Thygesen et al., 2006), και πως οι παχύσαρκοι μπορεί να λαμβάνουν μικρότερες δόσεις θεραπείας απ' όσο θα έπρεπε για επιτυχημένη δράση (Barrett et al., 2008).

Το 2007, το παγκόσμιο ίδρυμα έρευνας για τον καρκίνο (WCRF) ανακοίνωσε πως το σωματικό λίπος σχετίζεται ισχυρά με αυξημένο κίνδυνο για αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου, για καρκίνο του παγκρέατος, του παχέος εντέρου και των νεφρών, και σε γυναίκες, για μεταεμμηνοπαυσιακή εμφάνιση καρκίνου του στήθους και του ενδομητρίου, ενώ ανακοίνωσε πως μπορεί να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του σωματικού λίπους και του καρκίνου της χοληδόχου κύστεως.

Μέχρι σήμερα έχουν διατυπωθεί 3 επικρατέστερες υποθέσεις για το πώς η παχυσαρκία συμβάλλει στην καρκινογένεση και στην καρκινική ανάπτυξη, οι οποίες αναλύονται παρακάτω.

1. Η υπόθεση του «μη αντιτιθέμενου στα οιστρογόνα» καρκίνου

Ο λιπώδης ιστός είναι η πρωταρχική πηγή αρωματάσης. Η αρωματάση μετατρέπει τα ανδρογόνο ανδροστενιδιόνη σε οιστρόνη, προκαλώντας έτσι υπερβολική παραγωγή οιστρογόνων, φαινόμενο που σχετίζεται με τον καρκίνο του ενδομητρίου. Η παραπάνω υπόθεση εξηγεί την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου σε παχύσαρκες γυναίκες (Mu et al., 2012).

2. Η υπόθεση των αντιποκινών στον καρκίνο

Ο λιπώδης ιστός σε παχύσαρκα άτομα, είναι σε μία μόνιμη κατάσταση ελαφράς φλεγμονής, που αποδεικνύεται από την ύπαρξη φλεγμονωδών κυττάρων (μακροφάγα κ.α.). Αυτά τα κύτταρα παράγουν ελεύθερες ρίζες, οι οποίες έχουν μιτογονικές ιδιότητες, και έτσι μπορεί να βοηθούν την καρκινική ανάπτυξη (Kim et al., 2012; Ziech et al., 2011). Ακόμη, αυτά τα φλεγμονώδη κύτταρα, μαζί με τα λιποκύτταρα, εκκρίνουν σημαντικές ποσότητες αντιποκινών, και άλλων κυτταροκινών, που έχουν

συσχετιστεί με την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων μέσω διαφόρων μηχανισμών (Roberts et al., 2010).

3. Η υπόθεση ινσουλίνης και καρκίνου

Υπάρχουν όλο και περισσότερα δεδομένα που υποδεικνύουν την παχυσαρκία, και την αντίσταση στην ινσουλίνη που προκαλείται από την παχυσαρκία, ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν πως ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες ανάπτυξης καρκίνου (Roberts et al., 2010). Σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη, η μειωμένη ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη προκαλεί αυξημένα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης αίματος. Η χρόνια υπερινσουλιαιμία προωθεί την έκκριση της IGF-1 και τη μείωση των επιπέδων των δεσμευτικών πρωτεϊνών της IGF. Ως αποτέλεσμα, παρατηρούμε αυξημένα επίπεδα IGF στην αιματική κυκλοφορία. Μέσω του υποδοχέα της, η IGF προωθεί τη σηματοδότηση πολλών βιοχημικών δρόμων με μιτογονικές ιδιότητες και με ιδιότητες που προκαλούν την κυτταρική απόπτωση (Samani et al., 2007).

Η υπόθεση ινσουλίνης και καρκίνου, και η υπόθεση των αντιποκινών στον καρκίνο επικαλύπτονται σε σημεία, όπως στην ήπια φλεγμονώδη κατάσταση, καθώς η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, δημιουργώντας ένα μικροπεριβάλλον που ευνοεί την καρκινική ανάπτυξη.

Ο λιπώδης ιστός είναι ένα ενδοκρινές και μεταβολικό όργανο, που κατέχει σημαντικό ρόλο σε καταστάσεις όπως η φλεγμονή, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η καρκινογένεση (van Kruijsdijk et al., 2009). Οι αντιποκίνες είναι ορμόνες με τη μορφή πεπτιδίου, και κυτταροκίνες, που εκκρίνονται απευθείας από το λιπώδη ιστό. Οι δυο γνωστότερες αντιποκίνες είναι η λεπτίνη, και η αντιπνεκτίνη. Η λεπτίνη, ανιχνεύεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις σε παχύσαρκα άτομα, συμμετέχει στην ενεργειακή ομοιόσταση και το μεταβολισμό, μειώνοντας την όρεξη, και αυξάνοντας το μεταβολικό ρυθμό. Η αντιπνεκτίνη, η οποία βρίσκεται σε μικρές συγκεντρώσεις σε παχύσαρκα άτομα, βοηθά στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενώ έχει και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, με τις παραπάνω δράσεις τις να υποδεικνύουν τις αντικαρκινικές τις ιδιότητες (Dalamaga et al., 2012; Kelesidis et al., 2006). Στον

αντίποδα, η λεπτίνη, σε πειράματα *in vitro*, βρέθηκε να έχει αντιαποπρωτικές και μιτογονικές ιδιότητες (Barb et al., 2007; Somasundar et al., 2004).

Τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης βρέθηκαν να συσχετίζονται με φτωχότερη πρόγνωση καρκίνου του στήθους (Chen et al., 2006), των νεφρών (Horiguchi et al., 2006), και άλλους τύπους, ενώ τα χαμηλά επίπεδα αντιπονεκτίνης συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του στήθους (Ashizawa et al., 2010; Guadagni et al., 2009) και του ενδομητρίου (Michalakis et al., 2007). Συγκεκριμένα, για τον καρκίνο των ωοθηκών, βρέθηκε πως κυτταρικές σειρές του καρκίνου των ωοθηκών εκφράζουν τον υποδοχέα της λεπτίνης (Choi et al., 2005), και πως η λεπτίνη έχει καρκινογεννητική επίδραση στον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών (Uddin et al., 2009). Με τις δύο παραπάνω ορμόνες να έχουν αντίθετες δράσεις στον καρκίνο, έχει αρχίσει και ερευνάται ο λόγος συγκέντρωσης λεπτίνης προς αντιπονεκτίνης (L:A ratio), και οι επιδράσεις αυτού στον καρκίνο. Υπάρχουν ενδείξεις που υποστηρίζουν την ύπαρξη σύνδεσης μεταξύ των οιστρογόνων και του καρκίνου των ωοθηκών (Modugno et al., 2012), καθώς η παχυσαρκία οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν πως η σχέση της παχυσαρκίας με τους περισσότερους τύπους καρκίνου δεν είναι ακόμη πλήρως ορατή, είναι πιθανό πως οι επιδράσεις της παχυσαρκίας στον καρκίνο, έρχονται από δευτεροπαθή της αίτια, όπως ο διαβήτης τύπου II, η δυτικού τύπου διατροφή, ή και άλλα αίτια (Taubes G., 1993). Από τους γυναικολογικούς καρκίνους, ο καρκίνος του ενδομητρίου φαίνεται να είναι ο πιο ισχυρά συσχετιζόμενος με την παχυσαρκία, ενώ η πιθανότητα ανάπτυξης του παραπάνω καρκίνου αυξάνει και σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και αντίσταση στην ινσουλίνη.

Πιο συγκεκριμένα για τις γυναικολογικές κακοήθειες, η παχυσαρκία μπορεί να προκαλεί αλλαγές στις φυλετικές ορμόνες σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Το υπερβάλλον λίπος μπορεί να επηρεάζει το μεταβολισμό των παραπάνω ορμονών, με αποτέλεσμα υψηλότερες συγκεντρώσεις οιστρογόνων, χαμηλότερες συγκεντρώσεις προγεστερόνης και «δεσμεύουσας φυλετικών ορμονών» γλοβουλίνης. Ο παραπάνω μηχανισμός φαίνεται να συμβάλει στην αυξημένη εμφάνιση ορμονοεξαρτώμενων

όγκων, όπως του μαστού και του ενδομητρίου, σε παχύσαρκες γυναίκες (Calle et al., 2004).

Κάποιοι καρκίνοι αναπτύσσονται σε περιοχές με αυξημένη συγκέντρωση λιποκυττάρων (καρκίνος του μαστού), ή μεταναστεύουν, σε περιοχές που φυσιολογικά θα βρίσκαμε λιπώδη ιστό όπως την κοιλιακή χώρα (καρκίνος του στομάχου, των ωοθηκών κ.α.) (Nieman et al., 2013).

Ειδικότερα, στον καρκίνο των ωοθηκών, δεν παρατηρούμε μεταστάσεις σε μεγάλες αποστάσεις, άλλα τις περισσότερες φορές μέσα στο περιτόναιο (Lengyel et al., 2010), και συγκεκριμένα σε ένα σημείο, στο επίπλου, μια περιοχή λίπους με προστατευτικές δράσεις, που εκτείνεται από τη λεκάνη έως μπροστά από το λεπτό έντερο. Στην προσπάθεια να γίνει αντιληπτό γιατί παρατηρούμε εκεί τις μεταστάσεις βρέθηκε πως τα λιποκύτταρα του επίπλου προωθούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό του συγκεκριμένου καρκίνου *in vivo* (Nieman et al., 2011), και πως οι κυτοκίνες IL-8 και IL-6, που εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα του επίπλου, έλκουν τα καρκινικά κύτταρα.

Όταν τα λιποκύτταρα είναι παρόντα στο καρκινικό μικροπεριβάλλον (όπως στον καρκίνο των ωοθηκών), ο προωθητικός ρόλος των λιποκυττάρων στον καρκινικό πολλαπλασιασμό προκαλείται από άμεση επαφή του λίπους και του καρκίνου ή/και από παρακρινείς παράγοντες, εξαρτώμενους από την παχυσαρκία και το διαβήτη. Έτσι, υπάρχει μια, ακόμη ασθενής, συσχέτιση (Renehan et al., 2008; Calle et al., 2003) μεταξύ της παχυσαρκίας και του καρκίνου των ωοθηκών, ένας καρκίνος ο οποίος σχεδόν πάντα μεταναστεύει σε περιοχή με λιποκύτταρα (επίπλου).

Ο Yang και οι συνεργάτες του (2011), σε μια μετά-ανάλυση 10 προοπτικών ερευνών, βρήκαν πως υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, στην πρώιμη ενήλικη ζωή, είχαν χειρότερη πρόγνωση, και πως η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα σε προχωρημένο καρκινικό στάδιο, ενώ δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση της πρόγνωσης με την παχυσαρκία τη στιγμή της διάγνωσης, διότι συνήθως, οι ασθενείς με καρκίνο χάνουν βάρος λόγω μειωμένης διατροφικής πρόσληψης.

Σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών βρέθηκε πως η προεγχειρητική υπεργλυκαιμία, που οφείλεται στην αντίσταση στην ινσουλίνη, μπορεί να προωθεί την επιθετικότητα του καρκίνου - ακόμη και τη στιγμή της εμφάνισης του - και σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση, ασχέτως με το αν οι ασθενείς πάσχουν από διαβήτη ή όχι.

2.2. Συνέπειες της κακής θρέψης στον καρκίνο

Σε περίοδο ασπίας, χωρίς παρουσία υποκείμενης νόσου, ο οργανισμός μεταβολίζει κατά κύριο λόγο λίπος για την κάλυψη των ενεργειακών του αναγκών, προστατεύοντας έτσι τις δομικές πρωτεΐνες του σώματος, σπλαχνικές και μυϊκές, οι οποίες καταβολίζονται σε πολύ μικρότερο ποσοστό. Υπό συγκεκριμένες συνθήκες όμως, κυρίως όταν υπάρχει υποκείμενη νόσος, τραύμα, ή κατάσταση στρες, αυτοί οι προστατευτικοί μηχανισμοί επηρεάζονται και η μειωμένη πρόσληψη τροφής, οδηγεί σε καταβολισμό των δομικών πρωτεϊνών του σώματος (Heymsfield and McManus, 1985). Η υποθρεψία, μπορεί να εγκατασταθεί, πριν ακόμη τα κλινικά ευρήματα γίνουν εμφανή ή ορατές οι επιπτώσεις την φτωχής διατροφικής κατάστασης του ατόμου. Μετά από μια περίοδο, η ανεπαρκής διατροφική πρόσληψη, θα έχει ως αποτέλεσμα αλλαγή στη σωματική μάζα (συνήθως παρατηρείται η μείωση του σωματικού βάρους), καθώς και στη λειτουργικότητα του ατόμου.

Η κακή θρέψη, έχει συσχετιστεί με πληθώρα αρνητικών κλινικών εκδηλώσεων, όπως αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας και νοσηρότητας (Persson et al., 1999; Dickson et al., 1999; Rey-Ferro et al., 1997; Deeg et al., 1995; Meguid et al., 1986). Η μειωμένη λειτουργικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος λόγω της υποθρεψίας, αυξάνει τις επιπλοκές της θεραπείας συμβάλλοντας έτσι στη μειωμένη επιβίωση των υποθρεπτικών ασθενών. (Ross et al., 2004; van Bokhorst-de van der Schueren et al., 1999; Andreyev et al., 1998; Gogos et al., 1998; Rickard et al., 1983; DeWys et al., 1980). Έχει αναφερθεί, πως η μειωμένη διατροφική κατάσταση του ατόμου, οδηγεί σε μειωμένη απόδοση στη χημειοθεραπεία (Andreyev et al., 1998; DeWys et al., 1980;), αυξημένη τοξικότητα αυτής (Andreyev et al., 1998; Rickard et al., 1983), καθώς και αυξημένα ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών (Jagoe et al., 2001; van Bokhorst-de van der Schueren et al., 1997; Meguid et al., 1986). Ο Langer και οι συνεργάτες του (2001), αναφέρουν πως οι διατροφικές ελλείψεις έχουν

συγκεκριμένες ανεπιθύμητες συνέπειες στη ανοσοποίηση του οργανισμού όπως μειωμένη απόκριση των λεμφοκυττάρων στα μιτογόνα, διαταραγμένη λειτουργία των κυττάρων που μεσολαβούν στην ανοσοποίηση, μειωμένη επούλωση πληγών, διαταραγμένη φλεγμονώδη αντίδραση, δυσλειτουργία της φαγοκυττάρωσης, και μειωμένη λειτουργία των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων.

Το αρνητικό αντίκτυπο της φτωχής κατάστασης υγείας του ατόμου, της μειωμένης κοινωνικής δραστηριότητας αλλά και της εξωτερικής εμφάνισης, είναι καταστάσεις που υποβαθμίζουν την ποιότητα ζωής του ατόμου (Andreyev et al., 1998; Ovesen et al., 1993). Επιπλέον επιβαρυντικοί παράγοντες, σε βαριές καταστάσεις κακής θρέψης, ενδέχεται να είναι η μειωμένη λειτουργική ικανότητα του ατόμου (Barber et al., 1999; Andreyev et al., 1998; DeWys et al., 1980) και η μειωμένη μυϊκή προσαρμογή (Zeiderman and McMahon, 1989).

Όλες οι προαναφερόμενες συνέπειες της υποθρεψίας, έχουν σαν αποτέλεσμα την αυξημένη περίοδο νοσηλείας του ασθενούς, αυξημένες θεραπευτικές παρεμβάσεις για τη θεραπεία της προκαλούμενης από την θεραπεία τοξικότητας και αυξημένες ανάγκες σε νοσηλευτικό προσωπικό, που συνεπάγονται υψηλότερο κόστος για την υγεία και την νοσηλεία των ασθενών (Braunschweig et al., 2000; Edington et al., 2000; Shaw-Stiffel et al., 1993; Robinson et al., 1987).

Σύμφωνα με τον Tchekmedyian (1993), η διατροφική συμβουλευτική και η έγκαιρη διατροφική υποστήριξη των ασθενών (εντερική και παρεντερική διατροφή), έχουν μικρότερο κόστος για το σύστημα υγείας εάν ληφθούν υπόψιν, τα οφέλη που επιτυγχάνονται γιαυτό το πληθυσμό μακροπρόθεσμα.

Σύμφωνα με τη θεωρία του Argiles (2005), διάφορες ασθένειες, όπως ο καρκίνος, οδηγούν σε μειωμένη διατροφική πρόσληψη. Η δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών και/ή ο αυξημένος ρυθμός καταβολισμού θρεπτικών συστατικών, αυξάνουν τις επιπλοκές που ενδέχεται να προκύψουν, όπως μειωμένη κινητικότητα, πρώιμο κορεσμό, μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία, καταστάσεις οι οποίες προστίθενται στην ήδη υπάρχουσα ασθένεια, και υποβαθμίζουν περαιτέρω τη διατροφική κατάσταση του ατόμου. Σ' αυτή τη θεωρία στηρίζεται και η καρκινική καχεξία (Argiles., 2005). Έχει προταθεί, πως το κλινικό αποτέλεσμα καθώς και η ποιότητα ζωής του ατόμου, μπορεί να βελτιωθεί, εάν παρέμβουμε σ' αυτόν τον

φαύλο κύκλο, παρέχοντας κατάλληλη διατροφική υποστήριξη και/ή συμβουλευτική της διατροφής, βελτιώνοντας έτσι τη διατροφική κατάσταση του ατόμου (Ravasco et al., 2005)

Η μειωμένη διατροφική πρόσληψη, δεν αποτελεί τη μοναδική αιτία εμφάνισης κακής θρέψης στον καρκίνο. Τόσο ο ίδιος ο όγκος, όσο και η αντικαρκινική θεραπεία, θεωρείται ότι συμβάλλουν στη μείωση της διατροφικής πρόσληψης, και σε μεταβολικές διαταραχές που συνεισφέρουν, με τη σειρά τους στη παθογένεση της κακής θρέψης (Argiles et al., 2003c; Tisdale, 2003). Ορισμένοι ασθενείς δεν δύναται να προσλάβουν επαρκή θρεπτικά συστατικά, είτε λόγω της ασθένειας, είτε λόγω κάποιας μηχανικής βλάβης του γαστρεντερικού συστήματος λόγω του όγκου, είτε λόγω μειωμένης όρεξης και απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών, είτε λόγω ανταγωνισμού για τα θρεπτικά συστατικά μεταξύ όγκου και ξενιστή. Επιπλέον η ενεργειακή πρόσληψη και απορρόφηση, ενδέχεται να επηρεαστεί τόσο από το χειρουργείο που θα υποβληθεί ο ασθενής προς ογκομείωση, καθώς και από τις χημειοθεραπείες/ραδιοθεραπείες που προκαλούν προβλήματα στα γαστρεντερικό σύστημα (Epstein et al., 1999; Foltz et al., 1996).

2.2.1. Κλινικές επιπτώσεις κακής θρέψης στον καρκίνο

Ο όγκος απελευθερώνει παράγοντες που προκαλούν μεταβολικές διαταραχές που συμβάλλουν στην ανάπτυξη κακής θρέψης. Αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν το μεταβολισμό των πρωτεϊνών, λιπών και υδατανθράκων, καθώς και την ενεργειακή κατανάλωση του ατόμου (van Cutsem and Arends, 2005). Η αύξηση του βασικού μεταβολισμού ηρεμίας που παρατηρείται στους καρκινοπαθείς, έχει εγείρει ανησυχίες για το κατά πόσο συμβάλλει στην εξέλιξη της κακής θρέψης. Ωστόσο έχει δειχθεί ότι η εκτομή του όγκου μετά από χειρουργική επέμβαση, επαναφέρει το βασικό μεταβολισμό ηρεμίας στα φυσιολογικά επίπεδα στους υπερμεταβολικούς ασθενείς (Fredrix et al, 1997). Σύμφωνα με τους Bosaeus et al (2001), ο αυξημένος μεταβολισμός ηρεμίας και η συμβολή του στη παθογένεση της κακής θρέψης, εξαρτάται από το άτομο και τα χαρακτηριστικά της ασθένειας.

Μεταβολές έχουν παρατηρηθεί επίσης και στο μεταβολισμό των μακροθρεπτικών συστατικών σε ασθενείς με κακή θρέψη που σχετίζεται με τον καρκίνο (Argiles et al, 2004). Ο αυξημένος καταβολισμός των πρωτεϊνών του ήπατος και των μυών, η αυξημένη γλυκονεογένεση από αμινοξέα μυϊκής προέλευσης και η σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης (APP) στο ήπαρ, θεωρούνται καταστάσεις που επιτείνουν τον μυϊκό καταβολισμό στον καρκίνο (Mutlu and Mobarhan, 2000; Nitenberg and Raynard, 2000). Οι αλλαγές στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, είναι συνήθεις και μοιάζουν με τις μεταβολικές διαταραχές του διαβήτη τύπου II. Εάν και ο καταβολισμός της γλυκόζης είναι υψηλός, η γλυκόζη μερικώς χρησιμοποιείται από τους περιφερικούς ιστούς λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη και δυσανοχή στη γλυκόζη (Mutlu and Mobarhan, 2000; Rofe et al., 1994).

Πολλοί παράγοντες έχουν μελετηθεί για την παθογένεση της καρκινικής καχεξίας, συμπεριλαμβανομένου παράγοντες του όγκου, και παράγοντες του ξενιστή ως απάντηση στην ανάπτυξη του όγκου, ορμονών και παράγοντες φλεγμονής.

Η παρουσία μη φυσιολογικών, ταχέως διαιρούμενων κυττάρων, προκαλεί συστηματική φλεγμονώδη απάντηση, που θεωρείται ότι εμφανίζεται στα πρώτα στάδια της ασθένειας, και συμβάλλει στην ανάπτυξη κακής θρέψης (Argiles et al., 2003b). Τα APPs, έχουν συνδεθεί με υπερμεταβολισμό, επιταχυνόμενη απώλεια βάρους (Staal-van den Brekel et al., 1995; Falconer et al., 1994), μειωμένη επιβίωση (Falconer et al., 1995; Blay et al., 1992) σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, διαδραματίζοντας ρόλο στην απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος στον όγκο. Η ανοσολογική απάντηση του οργανισμού δεν μπορεί να απορρίψει τον όγκο, γεγονός που οδηγεί σε χρόνια φλεγμονή. Η παρουσία και η έκταση της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης, έχει συσχετιστεί με κακή πρόγνωση και φτωχή επιβίωση στους ασθενείς με καρκίνο (Caruso et al., 2004; McMillan et al., 2001). Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-1, IL-6, παράγοντας νέκρωσης όγκου TNF-α και η ιντερφερόνη IFN-γ ,προάγουν την αγγειογένεση, την ανάπτυξη του όγκου και την επιβίωση του (Robinson and Coussens, 2005), και τον μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις, πως ο ρόλος της χρόνιας παραγωγής φλεγμονωδών παραγόντων, συνδέεται με την παθογένεση κακής θρέψης (Strassmann and Kambayashi, 1995; Espat et al., 1994). Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες

και ιδιαίτερα η IL-1, δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα και προκαλούν ανορεξία (Plata- Salaman, 2000), μειώνοντας έτσι την διατροφική πρόσληψη.

Έχει επίσης προταθεί, πως υψηλά επίπεδα ορμονών, συμβάλλουν στην ανάπτυξη της υποθρεψίας. Ο λόγος καταβολικές προς αναβολικές ορμόνες έχει μελετηθεί, και έχει φανεί πως στους καρκινοπαθείς επικρατεί υψηλός καταβολισμός, και αδυναμία διατήρησης της άλιπης μάζας σώματος, ακόμα και όταν η διατροφική πρόσληψη ήταν επαρκής (Huang et al., 2005; Knapp et al., 1991). Μειωμένα επίπεδα λεπτίνης επίσης αναφέρθηκαν σε καρκινοπαθείς ασθενείς που είχαν απώλεια σωματικού βάρους (Huang et al., 2005), και φάνηκε πως ήταν και δείκτης επιβίωσης για αυτήν την ομάδα ασθενών (Fouladium et al., 2005).

Ο προερχόμενος από τον όγκο παράγοντας PIF προκαλεί πρωτεόλυση, δηλαδή αποδόμηση της σκελετικής μυϊκής μάζας και απώλεια βάρους σε ποντίκια (Lorite et al., 1998). Τα επίπεδα PIF ούρων, σε καχεκτικούς ασθενείς σχετίζονται με επίμονη απώλεια βάρους (Williams et al 2004; Cabal-Manzan et al., 2001). Ο PIF προκαλεί την αποδόμηση των μυικών πρωτεϊνών μέσω της αυξημένης δραστηριότητας και έκφρασης του πρωτεοσώματος της ομπικινόνης (Wyke and Tisdale, 2005) ένας μηχανισμός υπεύθυνος για την απόπτωση των σκελετικών μυικών πρωτεϊνών, που παίζει καθοριστικό ρόλο στην προσαρμογή της σκελετικής μυϊκής μάζας σε επίμονες μειώσεις ή αυξήσεις της μυϊκής δραστηριότητας και λειτουργεί ως ένας απαραίτητος ενδιάμεσος παράγοντας διαμόρφωσης των μυών, τόσο σε κατάσταση ατροφίας, όσο και κατά την διάρκεια της άσκησης (Reid, 2005).

Ο παράγοντας κινητοποίησης του λίπους LMF , έχει ανιχνευτεί σε ούρα ασθενών με καρκίνο, και έχει φανεί πως ενεργοποιεί την λιπόλυση, αυξάνει το μεταβολικό ρυθμό και προκαλεί την απώλεια λιπώδους ιστού σε ποντίκια (Russell and Tisdale, 2002). Έχει βρεθεί μια γραμμική σχέση μεταξύ των επιπέδων LMF του ορού και των ούρων και της απώλειας βάρους στον καρκίνο (Groundwater et al., 1990).

2.3. Σημασία ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου και διατροφικής

Ο Ottery (1995), αναφέρει πως η υποθρεψία είναι μια κλινική κατάσταση η οποία μπορεί να αποφευχθεί, όταν διαγνωστεί σε πρωταρχικό στάδιο, σε συνδυασμό με την κατάλληλη διατροφική παρέμβαση. Μέσω των εργαλείων ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου, μπορούν να ανιχνευτούν εγκαίρως οι ομάδες ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης κακής θρέψης, ενώ μέσω της διατροφικής αξιολόγησης μπορεί να επιτευχθεί η κατάλληλη θεραπεία (Holder, 2003). Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να θεωρούν τη διατροφή ως ένα στοιχείο κλειδί στα πλαίσια της στρατηγικής αντιμετώπισης του καρκίνου, ενώ η διατροφική παρέμβαση πρέπει να παίζει προληπτικό και όχι θεραπευτικό ρόλο στη θεραπεία του καρκίνου. Ως στόχοι της διατροφικής παρέμβασης είναι η βελτίωση του κλινικής έκβασης, η βελτίωση της διατροφικής κατάστασης, της ποιότητας ζωής του ασθενούς, η καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία και η διατήρηση/βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας του ατόμου ιδιαίτερα στα προχωρημένα στάδια καρκίνου (MacDonald, 2003; Mercadante, 1998; Ottery, 1994). Ωστόσο για να επιτευχθούν αυτοί οι στόχοι, πρέπει αρχικά να ανιχνευτούν οι ασθενείς που διατρέχουν διατροφικό κίνδυνο, επιδεικνύοντας έτσι τη σημασία της έγκαιρης διατροφικής παρέμβασης σε όλους του καρκινοπαθείς ασθενείς (Nitenberg and Raynard, 2000). Οι νοσοκόμες και οι νοσηλευτές έχουν κεντρικό ρόλο στα πλαίσια αυτής της προσπάθειας (Davies, 2005). Οι συνέπειες της κακής διατροφικής κατάστασης ξεκινούν πριν ακόμη τα κλινικά συμπτώματα γίνουν εμφανή, γιαυτό, η έγκαιρη διατροφική υποστήριξη μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση υποθρεψίας καθώς και του φαύλου κύκλου υποθρεψίας - καρκίνου (Argiles., 2005).

Η παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με τον καρκίνο υποθρεψίας, είναι πολύπλοκη, και δεν μπορεί να αποδοθεί μόνο στη φτωχή διατροφική πρόσληψη μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών. Στον καρκίνο, ο ίδιος ο όγκος φαίνεται να συμβάλει στην ανάπτυξη κακής θρέψης, ενώ πολλοί είναι οι παράγοντες αυτοί, που εμπλέκονται στη παθοφυσιολογία της καρκινικής καχεξίας (Argiles et al., 2003 a), όπως παράγοντες του όγκου, συστημικοί παράγοντες και η παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών του ξενιστή (Argiles et al., 2003 a-c).

3. Κλινικά ευρήματα εκτίμησης κατάστασης θρέψης

3.1. Βιοχημικοί δείκτες

3.1.1. Αλβουμίνη ορού

3.1.1.1. Ο ρόλος της αλβουμίνης στην ομοιόσταση

Η αλβουμίνη ή λευκωματίνη, είναι πρωτεΐνη η οποία συντίθεται αποκλειστικά από τα ηπατοκύτταρα. Αντιστοιχεί στο 50% των πρωτεϊνών του πλάσματος και η συνολική της ποσότητα ανέρχεται σε 5g/Kg σωματικού βάρους (Lien et al., 2004; Doumas et al., 1972; Rothchild, 1972). Σε φυσιολογικό πληθυσμό, το ήπαρ συνθέτει αλβουμίνη με ρυθμό 150-200 mg/Kg/24h, και ο χρόνος ημίσειας ζωής της ανέρχεται στις 17-20 ημέρες. Συνοπτικά, η σύνθεση της αλβουμίνης ρυθμίζεται από τη θρεπτική κατάσταση, γι αυτό στην υποθρεψία παρατηρούμε χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης στον ορό, από την κολλοειδωσμοτική πίεση του αίματος (ΚΩΠ), διότι σε κάθε ελάττωση της το ήπαρ ανταποκρίνεται αυξάνοντας το ρυθμό σύνθεσης αλβουμίνης, και από την ορμονική ισορροπία του κάθε απόμου. (Κριτσέλη Ε.Α., 2012)

Η αλβουμίνη είναι υπεύθυνη για το 80% της κολλοειδωσμοτικής πίεσης του αίματος (Hoye et al., 1970). Η ενδογενής αλβουμίνη συμβάλλει στην εξασφάλιση φυσιολογικής ΚΩΠ. Ως αποτέλεσμα αυτού, διατηρείται φυσιολογική η πνευμονική και νεφρική λειτουργία, η ηλεκτρολυτική ισορροπία και η φυσιολογική ενυδάτωση.

Η ιδιαίτερη χημική δομή της αλβουμίνης, της επιτρέπει να προσδένεται και να μεταφέρει διάφορα μόρια, όπως μεταβολίτες (χοληστερόλη, λιπαρά οξέα, ανιόντα και κατιόντα κ.α.), αέρια (μονοξειδίο του αζώτου - NO), καθώς και εξωγενείς ουσίες (φάρμακα, ουσίες διαιτητικής πρόσληψης κ.α.) στην κυκλοφορία του αίματος (Bolli et al., 2010; Evans, 2002). Επιπλέον, η αλβουμίνη φαίνεται να έχει ρόλο στη φαρμακοκινητική πολλών σκευασμάτων, καθώς και στο χειρισμό των τοξικών αποβλήτων τους (Kratz, 2008; Abe et al., 2001)

Γνωστή ιδιότητα της αλβουμίνης είναι η αντιοξειδωτική της δράση στο πλάσμα του αίματος, το οποίο υπόκειται σε διαρκές οξειδωτικό στρες, μέσω της ιδιότητας της να δεσμεύει χαλκό, βασικό συστατικό πολλών ελεύθερων ριζών (Fanali et al., 2012).

Καταγεγραμμένα είναι και η συμμετοχή της αλβουμίνης σε διεργασίες οι οποίες λαμβάνουν χώρα κατά την επούλωση ιστών, καθώς και η συμβολή της στην

ανάρρωση χειρουργικών ασθενών. Ο Visschers και οι συνεργάτες, το 2008, βρήκαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των προεγχειρητικών τιμών αλβουμίνης και της αυτόματης σύγκλεισης συριγγίων, ενώ την ίδια χρονιά ο Arozullah και οι συνεργάτες του, συμπεριέλαβαν την υποαλβουμιναιμία (<3.0 g/dL) ως έναν από τους κύριους προγνωστικούς δείκτες μετεγχειρητικών επιπλοκών στον Respiratory Failure Risk Index.

3.1.1.2. Αλβουμίνη ορού και θρεπτική κατάσταση

Τα επίπεδα αλβουμίνης ορού χρησιμοποιούνται ευρέως τα τελευταία χρόνια, για να εκτιμηθεί η θρεπτική κατάσταση. Αποτελούν ένα αξιόπιστο διατροφικό κριτήριο, ειδικά για ηλικιωμένα άτομα (Sacks et al., 2000), ενώ σύμφωνα με τον Laky και τους συνεργάτες του (2010), υποδεικνύει την χρόνια υποθρεψία. Ωστόσο, τα επίπεδα αλβουμίνης επηρεάζονται αρνητικά σε καταστάσεις όπως το τραύμα, το περιεγχειρητικό stress, οξείες και λοιμώδεις καταστάσεις, την κακή θρέψη και τον υπερμεταβολισμό (Lien et al., 2004; Gibbs et al., 1999; Cafiero et al., 1989).

3.1.1.3. Επίπεδα αλβουμίνης ορού και καρκίνος

Σε υγιείς ενήλικες παρατηρούμε διαρκή, σχεδόν ισόποση, αποδόμηση και σύνθεση πρωτεϊνών, έτσι ώστε να καλύπτονται οι ανάγκες του μεταβολισμού, υπό μεταβαλλόμενες συνθήκες. Σε καρκινοπαθή πληθυσμό, η ζυγαριά αποδόμησης προς σύνθεσης, κλίνει προς την αποδόμηση, και ως αποτέλεσμα, επέρχεται υποαλβουμιναιμία. Ως υποαλβουμιναιμία ορίζεται ως η κλινική κατάσταση κατά την οποία τα επίπεδα αλβουμίνης στον ορό του αίματος είναι χαμηλότερα από το φυσιολογικό (<3.0 g/dL). Ειδικότερα στον καρκίνο, το διατροφικό αυτό έλλειμμα εμφανίζεται δευτεροπαθώς λόγω μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης, σε μεταβολικές διαταραχές, σε ανορεξία και σε δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών, με πρωτοπαθές αίτιο ωστόσο να παραμένει η ίδια η νόσος. Οι επιπτώσεις της υποαλβουμιναιμίας είναι πολλές και δυσμενείς για τον οργανισμό, και η κακή θρέψη είναι μια εξ αυτών (Κριτσέλη Ε.Α., 2012).

Είναι ευρέως αποδεκτό, ότι η υποαλβουμιναιμία σε καρκινοπαθείς αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη, μαζί με την ηλικία, την επέκταση και την ανατομική εντόπιση του καρκινώματος (Longo et al., 2000; Cafiero et al., 1989). Τα επίπεδα αλβουμίνης

ορού χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης καρκινοπαθών, ενώ χρησιμοποιούνται και για την εκτίμηση της πορείας της νόσου σε πολλούς τύπους καρκίνου (Lien et al., 2003). Τα προεγχειρητικά επίπεδα αλβουμίνης είναι δυνατόν να υποδεικνύουν τη βιολογική συμπεριφορά του καρκίνου. Έχει βρεθεί πως χαμηλές τιμές αλβουμίνης ορού συνδέονται με αυξημένη κακοήθεια του καρκινώματος (Cenzig et al., 2006). Ειδικότερα, για τους γυναικολογικούς καρκίνους, ο Clark και οι συνεργάτες του (2001) βρήκαν πως σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών, οι προεγχειρητικές τιμές αλβουμίνης είναι ο πλέον αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης επιβίωσης.

Από την έρευνα του Kathresan και των συνεργατών του, το 2011, σε δείγμα ασθενών με γυναικολογικό καρκίνο, βρέθηκε πως χαμηλά επίπεδα προεγχειρητικής αλβουμίνης σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με περισσότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές, περισσότερες επανεισαγωγές στο νοσοκομείο, επανεγχειρήσεις, εισαγωγές στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και επάνοδο του καρκίνου. Ειδικότερα, στην παραπάνω έρευνα, βρέθηκε πως γυναίκες με καρκίνο ωοθηκών, είχαν χαμηλότερα επίπεδα αλβουμίνης και χρειάστηκαν περισσότερες χορηγήσεις αίματος κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, σε σύγκριση με το υπόλοιπο δείγμα με γυναικολογικό καρκίνο, πλην των ωοθηκών. Ακόμη, παρατηρήθηκε πως τα χαμηλά επίπεδα προεγχειρητικής αλβουμίνης σχετίζονται σημαντικά με περισσότερες εκτομές εντέρου. Συνοψίζοντας αυτά τα στοιχεία, οι συγγραφείς βρήκαν πως η αλβουμίνη είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης μετεγχειρητικών επιπλοκών, και πως αν τα επίπεδα της αλβουμίνης είναι μικρότερα από το φυσιολογικό (<3,89 g/dL), οι ασθενείς ήταν 3,44 φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν μετεγχειρητικές επιπλοκές.

Ο Alrhis και οι συνεργάτες του το 2006, χρησιμοποίησαν την αλβουμίνη ως προεγχειρητικό προγνωστικό δείκτη μετεγχειρητικού αποτελέσματος και επιβίωσης, σε ηλικιωμένες με γυναικολογικό καρκίνο. Τα αποτελέσματα τους έδειξαν πως η αλβουμίνη σχετίζεται σημαντικά με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας, αποτελέσματα σύμφωνα με εκείνα του Laky και συνεργατών του σε γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών, ενώ οι παραπάνω συνέδεσαν τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης και με αυξημένο χρόνο νοσηλείας (2010).

3.1.2. Γκρελίνη ορού

3.1.2.1. Δομή γκρελίνης

Η γκρελίνη είναι μια ορμόνη, με μορφή πεπτιδίου, που απομονώθηκε αρχικά από το στομάχι (Chopin et al., 2011). Αποτελείται από 28 αμινοξέα, και αρχικά ανακαλύφθηκε ως ο συνδαιτυμόνας του υποδοχέα της αυξητικής ορμόνης στον υποθάλαμο. Μετά από γαστρεκτομή, παρατηρείται μείωση της συγκέντρωσης της γκρελίνης περισσότερο από 60%, παρατήρηση που υποδεικνύει πως η μεγαλύτερη ποσότητα γκρελίνης παράγεται από τη γαστρική χλωρίδα (Castañeda et al., 2010, Jeon et al., 2004, Ariyasu et al., 2001). Ωστόσο, την παραγωγή της τη συναντάμε σε μια πληθώρα ιστών, τόσο σε φυσιολογικές, όσο και σε παθολογικές καταστάσεις. Αυτό το πεπτίδιο έχει ποικιλία δράσεων σε πολλά συστήματα του σώματος (γαστρεντερικό, καρδιαγγειακό, πνευμονικό, ανοσοποιητικό κ.α.), καθώς και ποικιλία ρόλων που εκτείνονται από την ορεξιγόνο δράση του έως επίδραση στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

3.1.2.2. Γκρελίνη ορού και ομοιόσταση

Η γκρελίνη θεωρείται ως η πλέον ισχυρή ενδογενής ορεξιγόνο ορμόνη και οδηγεί σε θετικό ισοζύγιο ενέργειας (Castañeda et al., 2010, Konturek et al., 2004, De Ambrogio et al., 2003), μέσω της αύξησης πρόσληψης τροφής και της μείωσης της ενεργειακής δαπάνης (Wren et al., 2001).

Οι πλέον ερευνημένες δράσεις της γκρελίνης είναι αυτές της διέγερσης πρόσληψης τροφής και της αποθήκευσης λιπώδους ιστού (Kim et al., 2004; Muccioli et al., 2004), διότι η γκρελίνη είναι η μόνη ορμόνη που υπάρχει στην αιματική κυκλοφορία η οποία προάγει την πρόσληψη τροφής και την αποθήκευση λιπώδους ιστού (Cummins et al., 2006; Grove et al., 2005). Καθώς αυτές οι δράσεις είναι άμεσα συνδεδεμένες με την ενεργειακή ομοιόσταση, η γκρελίνη φαίνεται να συνδέεται και με άλλες διαδικασίες του μεταβολικού ελέγχου, όπως η έκκριση ινσουλίνης (Reimer et al., 2003; Broglio et al., 2002; Broglio et al., 2001), η επιλογή βιοχημικού υποστρώματος και η συμμετοχή των κατάλληλων θρεπτικών συστατικών (Beck et al., 2002), μέσω της αποστολής σημάτων στον υποθάλαμο, όταν υπάρχει ανάγκη εφοδιασμού με μεταβολικά υποστρώματα.

Κάποιες έρευνες δείχνουν πως τα επίπεδα γκρελίνης πλάσματος αυξάνονται από την παιδική ηλικία έως τη μέση, αλλά πέφτουν στην 3^η ηλικία (Rigamonti et al., 2002), γεγονός που έχει παρατηρηθεί και σε τρωκτικά (Liu et al., 2002). Το γήρας σχετίζεται με άρνηση πρόσληψης τροφής, που οδηγεί σε ακούσια απώλεια βάρους και αυξημένο κίνδυνο για χρόνιες παθήσεις. Σε υποσιτισμένους γηραιούς ασθενείς, η συγκέντρωση γκρελίνης πλάσματος βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερη απ' ό,τι σε υγιείς ενήλικες, γεγονός που ενισχύει την πεποίθηση πως η γκρελίνη συμμετέχει στην προστασία του οργανισμού από την καχεξία.

Η συγκέντρωση γκρελίνης πλάσματος σε δείγματα υγιών πληθυσμών είναι 100-120 fmol ανά mL. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει πως η γκρελίνη δεν εκκρίνεται στην γαστρεντερική οδό, αλλά στην συστηματική κυκλοφορία, που με τη σειρά του δείχνει πως η γκρελίνη έχει ενδοκρινή, παρακρινή και ενδεχομένως αυτοκρινή επίδραση (Date et al., 2000).

Σε παχύσαρκα άτομα, η συγκέντρωση γκρελίνης πλάσματος είναι χαμηλότερη απ' ό,τι σε μη παχύσαρκα άτομα, μετά από συγκρίσεις με χρήση νορμοβαρών ατόμων ως μάρτυρα (Reinehr et al., 2007; Vicennati et al., 2007; Tschop et al., 2001). Τα χαμηλότερα επίπεδα γκρελίνης ίσως υποδεικνύουν ένα νέο μοντέλο «άμυνας» του σώματος έναντι της παχυσαρκίας, καθώς η συγκέντρωση της γκρελίνης πέφτει, έτσι ώστε το παχύσαρκο άτομο να έχει λιγότερη όρεξη. Ενώ η γκρελίνη φαίνεται να μην ευθύνεται για την παχυσαρκία, και ούτε έχει διευκρινιστεί πλήρως ο ρόλος της στην αιτιολογία της παχυσαρκίας, θεωρείται εξαιρετικά σημαντικός παράγοντας, λόγω της ικανότητας της να προκαλεί θετικό ενεργειακό ισοζύγιο. Ο Wortley και οι συνεργάτες, και ο Zigman και οι συνεργάτες, το 2005, βρήκαν πως η απουσία της γκρελίνης καθώς και του υποδοχέα της προστατεύουν ποντίκια από την προκαλούμενη από τη δίαιτα παχυσαρκία. Ωστόσο αυτή η παρέμβαση δε φάνηκε μακροπρόθεσμα να προκαλεί μείωση βάρους (Zorilla et al., 2006). Η γκρελίνη πλάσματος έχει παρατηρηθεί και σε καχεκτικούς ασθενείς με συνοσηρότητα. Τα επίπεδα γκρελίνης πλάσματος είναι ανεβασμένα σε καχεξία λόγω καρκίνου των πνευμόνων (Shimizu et al., 2003), χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (Nagaya et al., 2001), νεφρικής ανεπάρκειας (Yoshimoto et al., 2002), χρόνιας ηπατικής νόσου (Tacke et al., 2003) και νευρικής ανορεξίας (Otto et al., 2001). Η αυξημένη γκρελίνη σε αυτές τις

παθολογικές καταστάσεις ίσως είναι μέρος της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού στην «καταστροφή» του.

Θεραπευτικές παρεμβάσεις με χορήγηση γκρελίνης σε καταβολικούς ασθενείς μπορεί να προκαλέσουν συνδυασμό πρόσληψης τροφής, αυξημένη γαστρική κινητικότητα και αποθήκευση θρεπτικών συστατικών, μαζί με αύξηση των επιπέδων αυξητικής ορμόνης, γεγονός που συνδέει τη συμμετοχή θρεπτικών συστατικών με την ανάπτυξη και τις επιδιορθωτικές λειτουργίες του σώματος (Castañeda et al., 2010). Στοχοποιώντας βιοχημικούς δρόμους της γκρελίνης για την αντιμετώπιση μεταβολικών διαταραχών, το πεπτίδιο θα μπορούσε να είναι μια μέθοδος αντιμετώπισης της καχεξίας και της παχυσαρκίας (Cummins et al., 2006; Grove et al., 2005).

3.1.2.3. Γκρελίνη και αντικαρκινική θεραπεία

Η καρκινική καχεξία είναι μια επικίνδυνη για τη ζωή κατάσταση, που εμφανίζεται με πρωτοπαθές αίτιο το νεόπλασμα. Εμφανίζεται περίπου στο 50% των ασθενών με καρκίνο, και συνδέεται με φτωχότερη πιθανότητα επιβίωσης (Lee et al., 2006; Hattori et al., 2001). Υπάρχουν πλέον σαφείς αποδείξεις πως, πολλοί τύποι καρκίνου, και ειδικά οι ορμονοεξαρτώμενοι καρκίνοι του στήθους, των ωοθηκών και του ενδομητρίου, εκφράζουν τα συστατικά του άξονα γκρελίνης/υποδοχέα της γκρελίνης, και πως αυτός ο άξονας παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων (Jeffery et al., 2003).

Η χρησιμότητα της γκρελίνης στο καρκίνο, έχει φανεί στη χρήση της σε τρωκτικά. Χορήγηση εξωγενούς γκρελίνης σε ποντίκια με καρκίνο του δέρματος, κατά μέρος αντιστρέφει την καρκινική καχεξία (Hanada et al., 2004; Hanada et al., 2003).

Τελευταία έχει αρχίσει και ερευνάται η σχέση της γκρελίνης, καθώς και του υποδοχέα της (GHSR), στον καρκίνο. Η γκρελίνη καθώς και ο υποδοχέας της έχουν βρεθεί σε καρκινικούς ιστούς και υποδεικνύεται πως παίζουν έναν αυτοκρινή/παρακρινή ρόλο στον καρκίνο, και έτσι θα μπορούσε το πεπτίδιο να χρησιμοποιηθεί ως ένας νέος θεραπευτικός στόχος στον καρκίνο.

Οι ενδείξεις που υπάρχουν βάσει βιβλιογραφίας δείχνουν πως η χρήση της γκρελίνης ως θεραπευτικό μέσο πρέπει να γίνεται με μέτρο, διότι δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη

αν η γκρελίνη βοηθά ή καθυστερεί των κυτταρικό πολλαπλασιασμό καρκινικών κυτταρικών σειρών (Chopin et al., 2011). Πρόσφατες έρευνες δείχνουν πως η γκρελίνη και ο υποδοχέας της έχουν ανοσοπροστατευτικό ρόλο σε πολλούς ενδοκρινείς και μη ενδοκρινείς όγκους (de Herder WW., 2007). Οι αποδείξεις που υπάρχουν, ωστόσο, βάσει βιβλιογραφίας μέχρι στιγμής, δείχνουν πως η γκρελίνη προωθεί παρά καθυστερεί την καρκινογένεση (Nikolopoulos et al., 2010).

Παρά την ανάλυση πολλών ερευνών, που είτε υποστηρίζουν θετική (Ji et al., 2007, Murata et al., 2002, Cassoni et al., 2000), είτε αρνητική επίδραση της γκρελίνης στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων (Vollante et al., 2003, Cassoni et al., 2001), δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη κατά πόσο η γκρελίνη προκαλεί ή έχει προστατευτική επίδραση όσον αφορά τις κακοήθειες. Οι διαφορετικές δράσεις του πεπτιδίου, ανάλογα με την εκάστοτε κακοήθεια που εξετάζεται, δυσχεραίνουν την αποσαφήνιση της δράσης της γκρελίνης. Υπάρχει μόνο η ισχυρή πεποίθηση πως η γκρελίνη άλλοτε δρα ως βασικός και άλλοτε ως συμπληρωματικός ενδιάμεσος στην αύξηση των κυττάρων και τον πολλαπλασιασμό τους, και ενδεχομένως, συμβάλει στους μηχανισμούς της καρκινογένεσης. Σύμφωνα με τον Νικολόπουλο και τους συνεργάτες του (2010), η γκρελίνη μελλοντικά θα αποτελέσει είτε θεραπευτικό στόχο για τον καρκίνο, είτε προγνωστικό δείκτη νεοπλασίας.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας έρευνας είναι τετραπλός: να εξετάσει α) κατά πόσο, η υποβολή ασθενούς με γυναικολογικό καρκίνο σε χειρουργείο, μπορεί να μεταβάλει την κατάσταση θρέψης του ασθενούς, β) ποιες ομάδες ασθενών διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κακής θρέψης μετεγχειρητικά, γ) πως η διάρκεια νοσηλείας ασθενών με γυναικολογικό καρκίνο, επηρεάζεται από την κατάσταση θρέψης των ασθενών, δ) πως σχετίζονται/μεταβάλλονται τα επίπεδα γκρελίνης ορού από την κατάσταση θρέψης του ατόμου μετεγχειρητικά.

2. Δείγμα

2.1. Μέγεθος δείγματος

Το μέγεθος του δείγματος αποτελούνταν από 70 γυναίκες ασθενείς, πάσχουσες από γυναικολογικό καρκίνο. Οι κύριοι τύποι καρκίνου που εξετάστηκαν στην παρούσα έρευνα ήταν: καρκίνος των ωοθηκών, καρκίνος του ενδομητρίου, καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, καρκίνος του κόλπου και καρκίνος του αιδοίου.

2.2. Τόπος διεξαγωγής της έρευνας

Η έρευνα διεξήχθη στην Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκης, μετά από έγκριση του διευθυντή της Α΄ Μαιευτικής - Γυναικολογικής Κλινικής ΑΠΘ, του Επιστημονικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκης, της Τρίτης Υγειονομικής Περιφέρειας Μακεδονίας (ΥΠΕ), καθώς και της Αρχής Προστασίας δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα.

2.3. Κριτήρια επιλογής – αποκλεισμού δείγματος

Τα κριτήρια επιλογής του δείγματος ήταν γυναίκες ασθενείς της Α΄ Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής του ΑΠΘ, με διαγνωσμένο γυναικολογικό καρκίνο, ενήμερες για τη διάγνωση, που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργείο αφαίρεσης του όγκου ή άλλης χειρουργικής επέμβασης που αφορά αποκλειστικά την εξετάζουσα νόσο.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν γυναίκες ασθενείς με διαγνωσμένο γυναικολογικό καρκίνο και συνυπάρχοντα ψυχολογικά ή διανοητικά νοσήματα, ασθενείς που δεν

ήταν σε θέση να κατανοήσουν το σκοπό της έρευνας και να δώσουν συγκατάθεση για συμμετοχή, ασθενείς που δε μιλούν ή καταλαβαίνουν την Ελληνική γλώσσα, καθώς και ασθενείς που δεν ήταν ενήμεροι για τη διάγνωση του καρκίνου κατά την παραμονή τους στο νοσοκομείο.

2.4. Δείγματα που αποκλείστηκαν

Πέρα από τις ασθενείς που αποκλείστηκαν με βάση τα προαναφερθέντα κριτήρια, υπήρξαν και περαιτέρω αποκλεισμοί ασθενών από το δείγμα. Από το δείγμα αποκλείστηκαν τρεις (3) ασθενείς, διότι δεν προσήλθαν στον προγραμματισμένο μετεγχειρητικό έλεγχο, 30 με 40 μέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Ακόμη, αποκλείστηκε μια (1) ασθενής, διότι απεβίωσε πριν το μετεγχειρητικό έλεγχο. Τέλος, αποκλείστηκαν από την έρευνα όσες ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, αλλά η ιστολογική τους εξέταση δεν έδειξε κακοήθες νεόπλασμα (n=10).

2.4.1. Αποκλεισμός από τον προσδιορισμό γκρελίνης πλάσματος

Από τον προσδιορισμό γκρελίνης πλάσματος, αποκλείστηκαν όσες ασθενείς προσήλθαν στο νοσοκομείο χωρίς προηγούμενη, τουλάχιστον τετράωρη, νηστεία.

2.4.2. Αποκλεισμός από τη λιπομέτρηση

Από τη λιπομέτρηση, με μέτρηση του πάχους των δερματικών πτυχών, αποκλείστηκαν οι ασθενείς στις οποίες δεν ήταν δυνατή η μέτρηση μιας από τις μετρούμενες δερματοπτυχές (πάχος δερματοπτυχής $\geq 50\text{mm}$) και όσες ασθενείς είχαν ασκίτη ή πολύ έντονο οίδημα στην κοιλιακή χώρα, καθώς η παραπάνω κατάσταση οδηγούσε σε λανθασμένο αποτέλεσμα της μέτρησης του σωματικού λίπους (n=12).

3. Χαρακτηριστικά μελέτης

3.1. Μέθοδοι

Το δείγμα, κλήθηκε να συμπληρώσει ένα σύντομο ιστορικό δεδομένων οικογενειακής κατάστασης, ιατρικών δεδομένων και προσωπικών συνθηκών, καθώς υποβλήθηκε σε ανθρωπομετρικές μετρήσεις, υποκειμενική σφαιρική αξιολόγηση θρέψης, και υποκειμενική αξιολόγηση όρεξης. Επιπλέον, έγινε λήψη αίματος για προσδιορισμό βιοχημικών δεικτών, όπως θα αναλυθεί παρακάτω.

Η κατηγοριοποίηση των δεδομένων του δείγματος, μετά τη λήψη έγινε στις εξής οχτώ υποκατηγορίες,

- Εμμηνόπαυση: Η κατηγοριοποίηση των στοιχείων έγινε σε 2 ομάδες σε ασθενείς που είχαν μπει στο στάδιο της εμμηνόπαυσης και σε ασθενείς που δεν είχαν μπει στο στάδιο της εμμηνόπαυσης.
- Σωματικό Βάρος: Η κατηγοριοποίηση των στοιχείων έγινε σε 4 ομάδες: ελλιποβαρείς ($\Delta\text{ΜΣ} < 18,5 \text{ kg/m}^2$), νορμοβαρείς ($\Delta\text{ΜΣ} 18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$), υπέρβαροι ($\Delta\text{ΜΣ} > 25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$), παχύσαρκοι ($\Delta\text{ΜΣ} > 30-34,9 \text{ kg/m}^2$).
- Ατοκία: Η κατηγοριοποίηση των στοιχείων έγινε σε 2 ομάδες: στους ασθενείς που δεν είχαν αποκτήσει τέκνα, και σε ασθενείς που είχαν αποκτήσει τέκνα.
- Συνοσηρότητα: Η κατηγοριοποίηση των στοιχείων έγινε σε 2 ομάδες σε ασθενείς που είχαν επιπλέον του γυναικολογικού καρκίνου διεγνωσμένη συνοδή νόσο, και σε ασθενείς που δεν είχαν κάποιο συνοδή νόσο.
- Κατάσταση θρέψης: Η κατηγοριοποίηση των στοιχείων έγινε σε 4 ομάδες, σε ασθενείς όπου βρίσκονταν σε καλή κατάσταση θρέψης προ- και μετεγχειρητικά, και σε ασθενείς που δεν βρίσκονταν σε καλή κατάσταση θρέψης προ- και μετεγχειρητικά.
- Συνυπάρχον / Προϋπάρχον CA: Η κατηγοριοποίηση των στοιχείων έγινε σε 2 ομάδες ανεξαρτήτως εστίας του καρκίνου: στους ασθενείς που δεν είχαν συνυπάρχον / προϋπάρχον καρκίνο, και στους ασθενείς που είχαν συνυπάρχον / προϋπάρχον καρκίνο.

-
- Εστία CA: Η κατηγοριοποίηση των στοιχείων έγινε σε 6 ομάδες ανάλογα με την εστία της νόσου· σε ασθενείς που είχαν καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο του ενδομητρίου, καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, καρκίνο του κόλπου, και καρκίνο του αιδοίου.
 - Ταξινόμηση CA: Η κατηγοριοποίηση των στοιχείων έγινε σε 6 ομάδες ανάλογα με το στάδιο εξέλιξης της νόσου· Στάδιο I, Στάδιο II, Στάδιο III και Στάδιο IV σύμφωνα με το FIGO-IGCS σύστημα ιστολογικής διαβάθμισης και σταδιοποίησης των όγκων (Benedet et al., 2000).

3.2. Προεγχειρητικός και μετεγχειρητικός έλεγχος

Ο προεγχειρητικός έλεγχος γινόταν κατά την εισαγωγή του ατόμου στη Γυναικολογική κλινική, μια ημέρα πριν την υποβολή του ατόμου σε χειρουργική επέμβαση προς αντιμετώπιση του κακοήθειας. Ο βιοχημικός και ορμονικός έλεγχος, γινόταν πρωινές ώρες, και ο ασθενής ήταν σε κατάσταση νηστείας.

Ο μετεγχειρητικός έλεγχος γινόταν σε διάστημα 30 – 40 ημερών από την ημέρα του χειρουργείου. Ο έλεγχος προηγούνταν οποιασδήποτε θεραπείας για την περαιτέρω από το χειρουργείο αντιμετώπιση της κακοήθειας (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, αντινεοπλασματικά φάρμακα). Ο βιοχημικός και ορμονικός έλεγχος, γινόταν πρωινές ώρες, και ο ασθενής ήταν σε κατάσταση νηστείας.

3.3. Ερωτηματολόγιο υποκειμενικής εκτίμησης κατάστασης θρέψης – SGA

Η κλινική μέθοδος εκτίμησης της κατάστασης θρέψης η οποία καλείται Υποκειμενική Σφαιρική Αξιολόγηση (SGA), συνεκτιμά ιστορικές, συμπτωματικές, και σωματικές παραμέτρους. Η μέθοδος αυτή εντοπίζει ασθενείς με δυσθρεψία οι οποίοι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ιατρικές επιπλοκές, οι οποίοι χρήζουν διατροφικής υποστήριξης και θεραπείας. Η βάση της αξιολόγησης αυτής είναι ο καθορισμός του εάν υπάρχει περιορισμός της αφομοίωσης των θρεπτικών συστατικών λόγω μειωμένης πρόσληψης τροφής, δυσπεψίας ή δυσαπορρόφησης, εάν η υποθρεψία έχει

προκαλέσει κάποιες επιπτώσεις στη λειτουργία των οργάνων και στη σύσταση του σώματος και εάν η πορεία της νόσου του ασθενή επηρεάζει τις διατροφικές ανάγκες. Η φόρμα που παρουσιάζει τη λήψη ιστορικού και της σωματικής εξέτασης παρουσιάζεται στο γράφημα 1.

Το ιστορικό που χρησιμοποιείται στη SGA επικεντρώνεται σε πέντε περιοχές. Το ποσοστό της απώλειας του σωματικού βάρους τους προηγούμενους έξι μήνες χαρακτηρίζεται ως ήπιο ($<5\%$), μέτριο ($5-10\%$) και σοβαρό ($>10\%$). Ο τρόπος, ωστόσο, με τον οποίο επήλθε αυτή η απώλεια είναι επίσης σημαντικός και είναι δυνατό, για κάποιον ασθενή να παρουσιάζει σημαντική απώλεια βάρους, αλλά να εξακολουθεί να θεωρείται ότι βρίσκεται σε καλή κατάσταση θρέψης εάν το σωματικό του βάρος, χωρίς οίδημα ή ασκίτη, έχει πρόσφατα αυξηθεί. Για παράδειγμα μια ασθενής η οποία παρουσίασε μια ελάττωση του σωματικού του βάρους της τάξεως του 10% , αλλά επανέκτησε το 3% του βάρους της τον προηγούμενο μήνα, θα θεωρηθεί ότι βρίσκεται σε καλή κατάσταση θρέψης. Η διατροφική πρόσληψη ορίζεται ως φυσιολογική ή μη φυσιολογική με κριτήριο οποιαδήποτε αλλαγή στη συνήθη πρόσληψη ή με το εάν η τρέχουσα διαίτα είναι διατροφικά επαρκής. Επίσης καταγράφεται η παρουσία εκτεταμένων γαστρεντερικών συμπτωμάτων όπως η ανορεξία, η ναυτία, οι εμετοί, η διάρροια και το κοιλιακό άλγος, τα οποία παρουσιάζονται σε καθημερινή βάση για τουλάχιστον δυο εβδομάδες. Η λειτουργική ικανότητα του ασθενή, ορίζεται ως κλινήρης, υποτυπωδώς δραστήρια ή πλήρους δραστηριότητας. Το τελευταίο χαρακτηριστικό του ιστορικού αφορά τις μεταβολικές ανάγκες του ασθενούς με βάση το στάδιο της υποκείμενης νόσου. Παραδείγματα νοσημάτων που προκαλούν υψηλού βαθμού στρες είναι τα εγκαύματα, το εκτεταμένο τραύμα, και η βαριά λοίμωξη όπως η οξεία κολίτιδα. Νοσήματα που προκαλούν μέσου βαθμού στρες πιθανόν να είναι οι ήπιες λοιμώξεις ή ο περιορισμένος όγκος.

Τα χαρακτηριστικά της φυσικής εξέτασης σημειώνονται ως φυσιολογικά, ήπια, μέτρια, ή σοβαρής μεταβολής. Η απώλεια υποδόριου λίπους μετράται στη περιοχή του τρικέφαλου και στο μέσο της μασχालιάς γραμμής στο επίπεδο των τελικών πλευρών. Οι μετρήσεις αυτές δεν είναι ακριβείς, αλλά αποτελούν μια υποκειμενική εκτίμηση του βαθμού απώλειας του υποδόριου ιστού. Το δεύτερο χαρακτηριστικό είναι η εκφύλιση του μυϊκού ιστού στις περιοχές των κροτάφων καθώς και στους

δελτοειδείς και τετρακέφαλους, όπως καθορίζονται μέσω της απώλειας όγκου και τόνου οι οποίοι ανιχνεύονται μέσω της ψηλάφησης. Η παρουσία οποιουδήποτε νευρικού ελλείμματος είναι δυνατόν να αλλοιώσει αυτού του τύπου την αξιολόγηση. Η παρουσία οιδήματος στον αστράγαλο και στις περιοχές γύρω από το ιερό οστό καθώς και η παρουσία ασκίτη, καταγράφονται επίσης. Συνυπάρχουσα νόσος όπως η νεφρική ή συμφορητική ανεπάρκεια είναι δυνατόν να τροποποιήσει το βάρος που τίθεται στο εύρημα του οιδήματος. Τέλος καταγράφονται οποιεσδήποτε αλλοιώσεις του βλεννογόνου και του δέρματος, καθώς και το χρώμα και η εμφάνιση του τριχώματος του ασθενή.

Τα ευρήματα του ιστορικού και της σωματικής εξέτασης χρησιμοποιούνται για την κατάταξη των ασθενών σε ασθενείς με καλή κατάσταση θρέψης (κατηγορία Α), σε ασθενείς με μέτρια ή πιθανή δυσθρεψία (κατηγορία Β) και σε ασθενείς με βαριά δυσθρεψία (κατηγορία Γ). Η κατηγοριοποίηση αυτή ορίζεται με βάση την υποκειμενική λήψη του σωματικού βάρους. Οι μεταβολές των υγρών που σχετίζονται με την έναρξη της εμφάνισης ή τη θεραπεία του οιδήματος ή του ασκίτη θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν κατά την ερμηνεία των αλλαγών στο σωματικό βάρος. Σε γενικές γραμμές, όταν ένας ασθενής έχει βιώσει απώλεια βάρους και εκφύλιση μυϊκού ιστού, αλλά τη στιγμή αυτή σιτίζεται ικανοποιητικά προσλαμβάνοντας βάρος, κατατάσσεται στους ασθενείς με καλή κατάσταση θρέψης. Ασθενής ο οποίος έχει βιώσει μέτρια απώλεια βάρους, μειωμένη διατροφική πρόσληψη για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, συνεχή απώλεια βάρους, προοδευτική μείωση της λειτουργικότητας, παράλληλα με νόσο "μέτριου στρες", κατατάσσεται στους ασθενείς με μέτρια δυσθρεψία. Ασθενής ο οποίος έχει βιώσει μεγάλη απώλεια βάρους, συνεχίζει να σιτίζεται ανεπαρκώς, παρουσιάζει προοδευτική μείωση της λειτουργικότητας, παράλληλα με εκφύλιση του μυϊκού ιστού, κατατάσσεται στους ασθενείς με βαριά δυσθρεψία, ανεξάρτητα του στρες της νόσου (Detsky *et al.*, 1987).

3.4. Ερωτηματολόγιο υποκειμενικής εκτίμησης όρεξης – CNAQ

Η αξιολόγηση της όρεξης, έγινε με το εργαλείο εκτίμησης όρεξης των Wilson *et al*, ονομαζόμενο CNAQ – *Council of Nutrition Appetite Questionnaire*. Το εργαλείο αυτό, αποτελείται από 8 απλές ερωτήσεις – κλίμακας (γράφημα 2). Κάθε απάντηση βαθμολογείται από το 1 έως το 5 κατ’ αντιστοιχία των απαντήσεων α – ε. Το ολικό σκορ CNAQ είναι το άθροισμα των επιμέρους ερωτήσεων με εύρος βαθμολόγησης από 8 έως 40. Χαμηλότερο σκορ, υποδεικνύει επιδείνωση της όρεξης. Οι ερωτήσεις συμπληρώνονται από τον εξεταζόμενο, με τη καθοδήγηση του εξεταστή. Σύμφωνα με τους Wilson *et al*, CNAQ σκορ ≤ 28 υποδεικνύει πως το άτομο έχει ανορεξία με κίνδυνο σημαντική απώλεια βάρους στο προσεχές διάστημα (Wilson *et al.*, 2005).

3.5. Ανθρωπομετρία

Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων μετρήθηκαν ως εξής: το βάρος υπολογίστηκε με τη χρήση επαγγελματικού ζυγού SECA 711. Το ύψος μετρήθηκε με τη χρήση σταθερού αναστημόμετρου SECA 711. Η περίμετρος μέσης, βραχίονα και ισχίων μετρήθηκε με τη χρήση μη ελαστικής μεζούρας SECA. Ειδικότερα, η περίμετρος μέσης μετρήθηκε στη μέση απόσταση μεταξύ της τελευταίας νώθας πλευράς και της λαγόνιας παρυφής, η περίμετρος βραχίονα στη μέση απόσταση μεταξύ του ακρωμίου και του ωλέκρανου, ενώ η περίμετρος ισχίων μετρήθηκε στη μεγαλύτερη περιφέρεια των γλουτών.

Το πάχος των δερματικών πτυχών προσδιορίστηκε με χρήση δερματοπτυχόμετρου Harpenden. Οι δερματοπτυχές που μετρήθηκαν ήταν η δερματοπτυχή τρικέφαλου, η υπερλαγόνια και η μηριαία. Ο προσδιορισμός της δερματικής πτυχής του τρικέφαλου έγινε στο σημείο που μετρήθηκε η περιφέρεια βραχίονα, με το χέρι σε ορθή γωνία. Η υπερλαγόνιος πτυχή μετρήθηκε 2 εκατοστά πάνω από τη λαγόνια παρυφή, με απομόνωση μιας διαγώνιας πτυχής. Η μηριαία δερματική πτυχή μετρήθηκε κατακόρυφα στην πρόσθια επιφάνεια του μηρού, στο μέσο της απόστασης από την άρθρωση του ισχίου ως την άρθρωση του γόνατος. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στη δεξιά πλευρά του σώματος, με τους ασθενείς σε όρθια θέση.

Για τη μέτρηση του ποσοστού λίπους σώματος ακολουθήθηκε η εξής μέθοδος. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε η εξίσωση για γυναίκες των Jackson et al (1980), για τον προσδιορισμό της πυκνότητας σώματος.

$$\mathbf{ΠΣ = 1,0994921 - 0,0009929 * ΑΔ + 0,0000023 * ΑΔ^2 - 0,0001392 * Η}$$

ΠΣ: πυκνότητα σώματος, **ΑΔ:** άθροισμα δερματικών πτυχών τρικέφαλου, μηρού και υπερλαγόνιας παρυφής σε mm, **Η:** ηλικία ασθενούς

Μετά τον υπολογισμό της πυκνότητας σώματος, υπολογίσθηκε το ποσοστό σωματικού λίπους με βάση την εξίσωση του Siri (1961)

$$\mathbf{\%ΣΛ = (4,95 / (ΠΣ - 4,5)) * 100}$$

ΣΛ: σωματικό λίπος, **ΠΣ:** πυκνότητα σώματος

3.6. Κλινική εξέταση

Η συλλογή τόσο των προεγχειρητικών, όσο και των μετεγχειρητικών δειγμάτων αίματος γινόταν κατά την εισαγωγή των ασθενών στη κλινική, μια ημέρα πριν και 30-40 ημέρες μετά τη προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, αντίστοιχα. Οι ασθενείς ήταν νηστικοί, τουλάχιστον 4 ώρες πριν την αιμοληψία. Το δείγμα του αίματος που συλλέγονταν διαμοιράζονταν σε δειγματοληπτικούς σωλήνες αίματος χωρίς αντιπηκτικό, για τον ακριβή προσδιορισμό της γκρελίνης του ορού και των βιοχημικών δεικτών.

Επιπρόσθετα, καθώς η ακετυλιωμένη γκρελίνη είναι πεπτίδιο που διασπάται εύκολα από τις πρωτεάσες των κυττάρων του αίματος, στο δείγμα που προοριζόταν για τον προσδιορισμό της γκρελίνης του ορού, αμέσως μετά τη συλλογή του, γινόταν προσθήκη (20μl/ml) του αναστολέα πρωτεασών AEBSF [4-(2-Aminoethyl)-benzenesulfonyl fluoreide], (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA). Μετά την πήξη του αίματος (30 min σε θερμοκρασία δωματίου) ακολουθούσε φυγοκέντριση στα 2500 rpm για 10 min, στους 4°C. Από τη διαχωρισμένη στιβάδα ορού-πλάσματος, 250μl του ορού διαμοιράζονταν σε μικροσωληνάρια στα οποία προστίθονταν 25μl HCl

τελικής συγκέντρωσης 0,5N. Τα δείγματα αποθηκεύονταν στους -20°C μέχρι την στιγμή της ανάλυσης.

3.6.1. Αλβουμίνη ορού

Ο βιοχημικός προσδιορισμός της αλβουμίνης ορού έγινε με τη χρήση έτοιμου εμπορικού σκευάσματος (Albumin BCP, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA), σε αυτοματοποιημένο σύστημα ανάλυσης (ARCHITECT c3000, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Φυσιολογικές τιμές 3,5–5,0 gr/dl.

3.6.2. Κρεατινίνη ορού

Ο βιοχημικός προσδιορισμός της κρεατινίνης ορού έγινε με τη χρήση έτοιμου εμπορικού σκευάσματος (Creatinine, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA), σε αυτοματοποιημένο σύστημα ανάλυσης (ARCHITECT c3000, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Φυσιολογικές τιμές 0,6-0,9 mg/dl.

3.6.3. Γλυκόζη ορού

Ο βιοχημικός προσδιορισμός της γλυκόζης ορού έγινε με τη χρήση έτοιμου εμπορικού σκευάσματος (Glucose, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA), σε αυτοματοποιημένο σύστημα ανάλυσης (ARCHITECT c3000, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Φυσιολογικές τιμές 75-115 mg/dl.

3.6.4. Ολικά λευκώματα ορού

Ο βιοχημικός προσδιορισμός των ολικών λευκωμάτων ορού έγινε με τη χρήση έτοιμου εμπορικού σκευάσματος (Total Protein, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA), σε αυτοματοποιημένο σύστημα ανάλυσης (ARCHITECT c3000, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Φυσιολογικές τιμές 6,4-8,3 gr/dl.

3.6.5. Γκρελίνη

Η μέτρηση της ακετυλιωμένης γκρελίνης στον ορό του αίματος έγινε με την εφαρμογή της ένζυμο-συνδεόμενης ανοσοπροσροφητικής ανάλυσης ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay–ELISA), με τη χρήση έτοιμου εμπορικού σκευάσματος (Catalog # A05106, SPI-BIO, Human Acylated Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit, France), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης της γκρελίνης πραγματοποιήθηκε με τη μέτρηση της απορρόφησης του έγχρωμου προϊόντος της αντίδρασης ELISA στα 414 nm (Power Wave Microplate Spectrophotometer, BIOT-TEK Instruments, Inc., Winooski , USA), χρησιμοποιώντας πρότυπη καμπύλη που κατασκευάστηκε με πρότυπα διαλύματα, περιεχομένου γνωστών συγκεντρώσεων γκρελίνης που συμπεριλαμβάνονταν στο ELISA kit.

Τα αποτελέσματα υπολογίστηκαν πολλαπλασιαζόμενα με τον συντελεστή αραιώσης του δείγματος και ο προσδιορισμός τους έγινε pg/ml ορού αίματος. Τα όρια του ποσοτικού προσδιορισμού της ακετυλιωμένη γκρελίνης καθώς και ο ένδο-αναλυτικός και ο δια-αναλυτικός συντελεστής διασποράς (CV) της ανάλυσης ήταν 1,5 pg/ml, 6,2% και 6,7% αντιστοίχως.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά δείγματος

Χαρακτηριστικά δείγματος	
Ηλικία (έτη)	58,1 ±13,7
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	9,7±4
Καρκινική εστία (ωοθήκες/ενδομήτριο/τράχηλος/αιδοίο/κόλπος)	16/25/8/4/0
Καρκινικό στάδιο (I/II/III/IV)	30/3/12/8
Εμμηνόπαυση (ναι/όχι)	42/11
Νεοεπικουρική ραδιοθεραπεία (ναι/όχι)	7/46
Νεοεπικουρική χημειοθεραπεία (ναι/όχι)	7/46
Κάπνισμα (ναι/όχι)	16/37
Ατοκία (ναι/όχι)	3/50
Προυπάρχον καρκίνος (ναι/όχι)	4/49
Συνυπάρχον καρκίνος (ναι/όχι)	5/48

Πίνακας 5. Καρκινική εστία και καρκινικό στάδιο ασθενών

Καρκινική εστία	n=53	%n	Καρκινικό στάδιο									
			I	Ia	Ib	Ib ₁	Ib ₂	II	III _b	III _c	IV	
Ωοθήκες	16	30,2	-	2	-	-	-	-	1	-	10	3
Ενδομήτριο	25	47,2	1	14	4	-	-	-	1	-	2	3
Τράχηλος	8	15,1	-	1	-	5	2	-	-	-	-	-
Αιδοίου	4	7,5	1	-	-	-	-	-	1	-	-	2
Κόλπου	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Περίπου οι μισές ασθενείς του δείγματος μας είχαν καρκίνο του ενδομητρίου (25 από τις 53). Σε ποσοστιαία αναλογία ακολουθεί ο καρκίνος των ωοθηκών (30,2%), ενώ πολύ λιγότερες ασθενείς διαγνώστηκαν με καρκίνο του τραχήλου και του αιδοίου (15,1% και 7,5% αντίστοιχα). Καμία ασθενής του δείγματος μας δε διαγνώστηκε με καρκίνο του κόλπου

Πίνακας 6. Ανθρωπομετρικό προφίλ ασθενών προ- και μετεγχειρητικά (n=53)

	Προεγχειρητικά	Μετεγχειρητικά	Στατιστική σημαντικότητα
Σωματικό Βάρος (ΣΒ) (kg)	75.1±2.5	72.8±2.5	p≤0.001
ΔΜΣ (kg/m²)	30.0±7.3	29.1±7.3	p≤0.001
Περίμετρος μέσης (cm)	102.7±19.7	99.2±19.8	p≤0.001
Περίμετρος ισχίων (cm)	108.6±14.0	106.4±15.0	p≤0.001
Περίμετρος βραχίονα (cm)	30.7±5.6	30.0±5.1	p≤0.021
Δερματοπτυχή τρικέφαλου (mm)	25.9±9.9	22.6±8.8	p≤0.001
Λίπος σώματος (%ΣΒ) (n=45)	33.1±8.1	27.3±11.4	p≤0.012
Λιπώδης Μάζα Σώματος (kg) (n=45)	25.8±11.3	19.3±9.3	p≤0.001
Αλλαγή ΣΒ		-2.3±0.5	
Αλλαγή ΣΒ (%)		-3.0±0.6	
Paired samples t-test			

Η σύγκριση των ανθρωπομετρικών παραμέτρων πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση, παρουσίασε στατιστική σημαντική μείωση όλων των μεταβλητών που μελετήθηκαν.

Πίνακας 7. Επιλεγμένα βιοχημικά και αιματολογικά στοιχεία ασθενών προ- και μετεγχειρητικά (n=45)

	Προεγχειρητικά	Μετεγχειρητικά	Στατιστική σημαντικότητα*
Αλβουμίνη ορού (g/dL)	4.1 (2.4, 6.2)	4.7 (2.5, 4.1)	NS
Κρεατινίνη ορού (mg/dL)	0.7 (0.5, 2.6)	0.7 (0.6, 75.0)	p≤0.020
Γλυκόζη ορού (mg/dL)	86.0 (55.0, 132.0)	92.0 (63.0, 129.0)	p≤0.015
Ολικά λευκώματα ορού (g/L)	7.1 (3.8, 10.0)	7.3 (8.2, 0.8)	NS
Γκρελίνη ορού (pg/ml) (n=29)	50.1 (20.8, 242.9)	58.9 (21.5, 414.5)	p≤0.001
*Wilcoxon Signed Rank Test			

Η σύγκριση των βιοχημικών παραμέτρων πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση, παρουσίασε στατιστική σημαντική αύξηση της κρεατινίνης, της γλυκόζης και της γκρελίνης ορού, ενώ η αλβουμίνη και τα ολικά λευκώματα ορού δεν παρουσίασαν καμία στατιστική διαφορά σε σχέση με το χειρουργείο.

Πίνακας 8. Συσχετίσεις μεταξύ της γκρελίνης ορού και άλλων παραμέτρων

Ανθρωπομετρικά Χαρακτηριστικά	Προεγχειρητικά		Μετεγχειρητικά	
	Rho	Σημαντικότητα	Rho	Σημαντικότητα
Σωματικό βάρος (kg)	-0.621	p≤0.001	-0.503	p≤0.005
ΔΜΣ (kg/m ²)	-0.611	p≤0.001	-0.673	p≤0.001
Περιφέρεια Μέσης (cm)	-0.722	p≤0.001	-0.688	p≤0.001
Περιφέρεια Ισχίων (cm)	-0.552	p≤0.001	-0.499	p≤0.003
Λιπώδης μάζα (kg)	-0.688	p≤0.001	-0.401	p≤0.035
Αιματολογικές παράμετροι				
Γλυκόζη ορού (mg/dl)	-0.391	p≤0.036	-	-
Ολικές Λευκώματα ορού (gr/lt)	-	-	0.390	p≤0.040
SGA	-0.457	p≤0.013	-	-

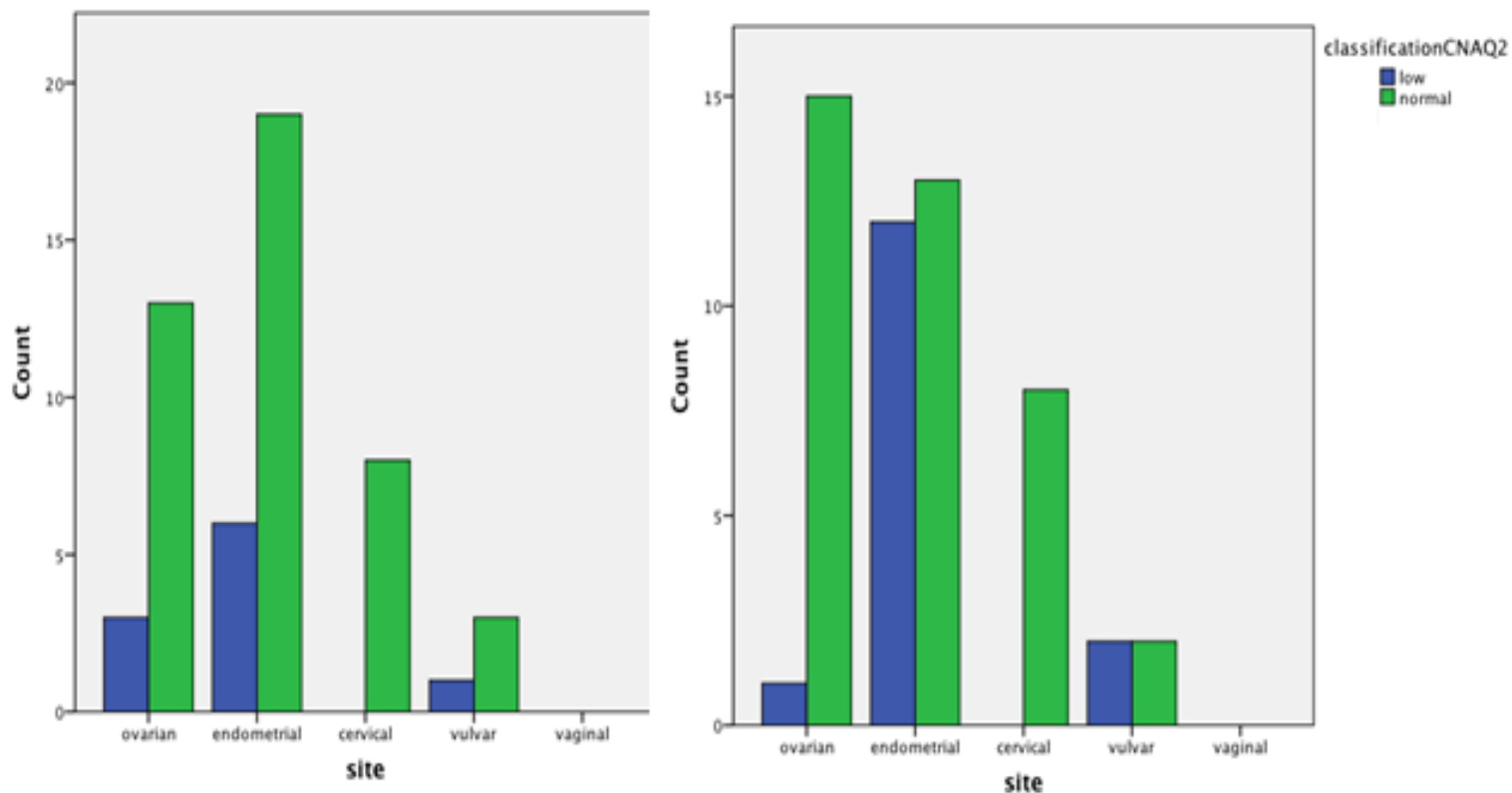
Η στατιστική ανάλυση της γκρελίνης με τις παραμέτρους σωματικό βάρος, ΔΜΣ, περιφέρεια μέσης, περιφέρεια ισχίων και λιπώδης μάζα παρουσίασε ισχυρή αρνητική συσχέτιση. Σε προεγχειρητικό επίπεδο η γκρελίνη παρουσίασε ισχυρή αρνητική συσχέτιση με τη γλυκόζη ορού και το SGA, ενώ μετεγχειρητικά δεν υπήρξε συσχέτιση. Σε μετεγχειρητικό επίπεδο, η γκρελίνη παρουσίασε ισχυρή θετική συσχέτιση με τα ολικά λευκώματα ορού, ενώ προεγχειρητικά δεν υπήρξε συσχέτιση. Καμία άλλη παράμετρος δε φάνηκε να συσχετίζεται με τη μεταβολή τη γκρελίνης τόσο σε προεγχειρητικό, όσο και σε μετεγχειρητικό στάδιο. Στη μελέτη μας η σύγκριση της υποκειμενικής αξιολόγησης της όρεξης (ερωτηματολόγιο CNAQ) και της αντικειμενικής αξιολόγησης (συγκέντρωση γκρελίνης ορού), δεν εμφάνισε καμία συσχέτιση.

Πίνακας 9. Συσχέτιση μεταξύ LOS και ανθρωπομετρικών παραμέτρων, κατά την εισαγωγή και το εξιτήριο από το νοσοκομείο.

	LOS (ημέρες)	
	Rho	Significance
Ανθρωπομετρικά Χαρακτηριστικά		
Μεταβολή Σωματικού Βάρους (kg)	-0.304	$p \leq 0.042$
Μεταβολή Λιπώδους μάζας (kg)	-0.437	$p \leq 0.004$

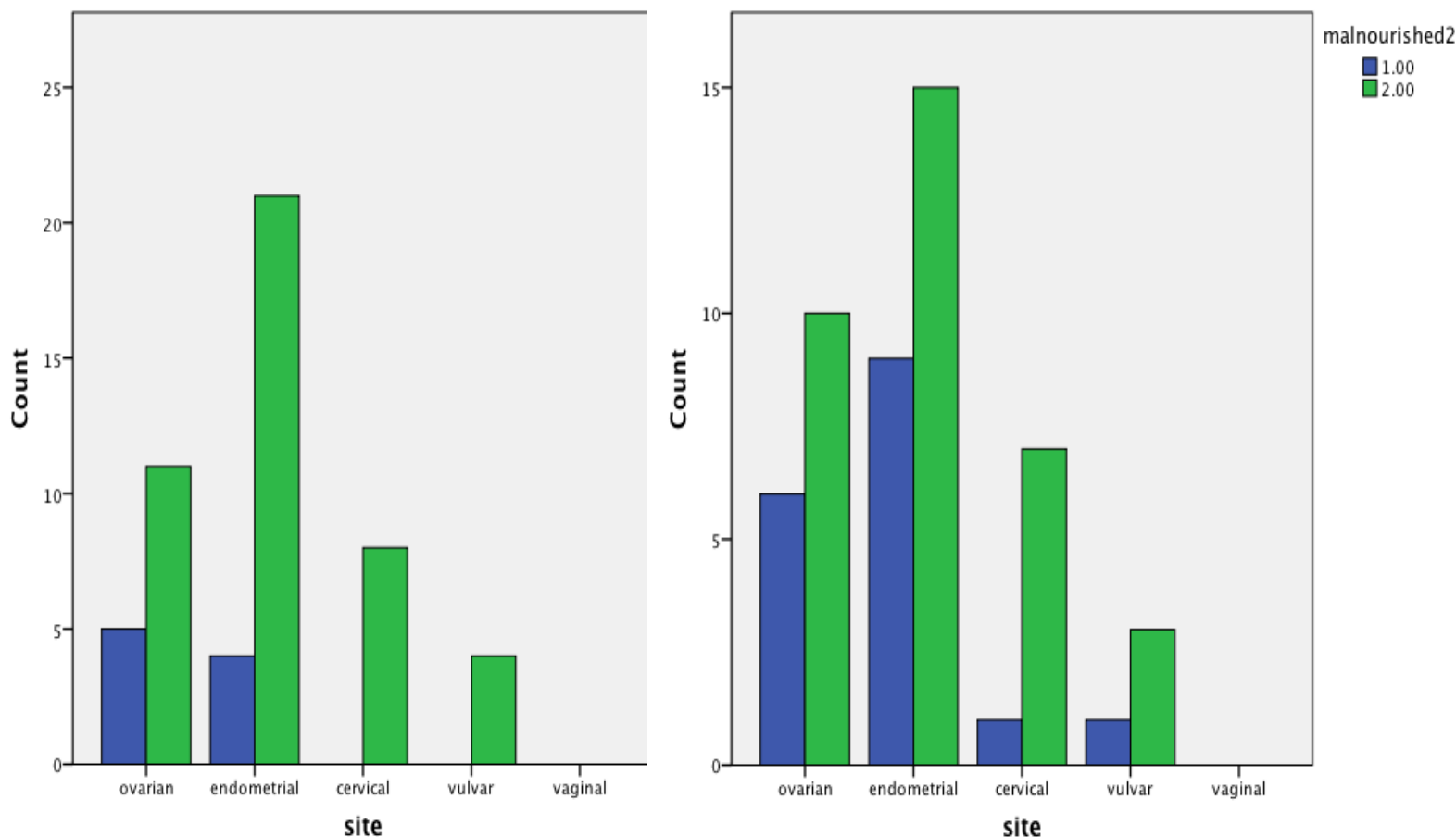
Η στατιστική ανάλυση της διάρκειας διαμονής στο νοσοκομείο σε σχέση με την αλλαγή σωματικού βάρους και λιπώδους μάζας, παρουσίασε ισχυρή αρνητική συσχέτιση. Όσο μεγαλώνει η διάρκεια διαμονής στο νοσοκομείο, τόσο μειώνεται το σωματικό βάρος και λίπος κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο, σε σχέση με εισαγωγή στο νοσοκομείο.

Σχήμα 1. Σκορ του CNAQ προεγχειρητικά (αριστερά) και μετεγχειρητικά (δεξιά) σε σχέση με την καρκινική εστία.



Σε προεγχειρητικό επίπεδο, χαμηλή όρεξη ($CNAQ \leq 28$) παρουσίαζαν κυρίως οι ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου, ακολουθούσαν οι ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, και έπειτα οι ασθενείς με καρκίνο του αιδοίου. Σε μετεγχειρητικό επίπεδο, μεγαλύτερο επιπολασμό χαμηλής όρεξης συνάχιζαν να παρουσιάζουν οι ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου, ενώ οι ασθενείς με καρκίνο του αιδοίου παρουσίασαν χειρότερη μετεγχειρητική όρεξη σε σχέση με τους ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών. Συνολικά παρατηρείται μια αύξηση των ασθενών με χαμηλό CNAQ μετεγχειρητικά, ενώ, τόσο σε προεγχειρητικό, όσο και σε μετεγχειρητικό στάδιο, οι ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου, δεν παρουσίασαν καθόλου κακή όρεξη.

Σχήμα 2. Σκορ του SGA προ- (αριστερά) και μετεγχειρητικά (δεξιά) σε σχέση με την καρκινική εστία.



Η κατηγοριοποίηση των ασθενών έγινε σε δυο κατηγορίες: σε ασθενείς σε καλή κατάσταση θρέψης (κατηγορία 2: SGA A) και σε ασθενείς με κακή κατάσταση θρέψης (κατηγορία 1: SGA B και Γ). Σε προεγχειρητικό στάδιο, κακή θρέψη παρουσίασαν μόνο οι ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών και του ενδομητρίου, με τον καρκίνο των ωοθηκών να παρουσιάζει ελαφρώς μεγαλύτερο επιπολασμό. Σε μετεγχειρητικό στάδιο, παρατηρείται αύξηση του επιπολασμού κακής θρέψης σε όλους τους τύπους καρκίνου, με την κακή θρέψη να πρωτοστατεί στον καρκίνο του ενδομητρίου.

Πίνακας 10. OR & 95% όρια εμπιστοσύνης (CI) του επιπολασμού της υποθρεψίας προεγχειρητικά και άλλων παραμέτρων.

	Υποθρεπτικές προεγχειρητικά (n=9)	Καλοθρεμμένες προεγχειρητικά (n=44)	OR	95% CI	
				Κατώτερο	Ανώτερο
Χαμηλό CNAQ προεγχειρητικά	4*	6	5.1	1.1	24.4
Κατηγοριοποίηση καρκίνου σε στάδιο I κατά FIGO	1**	27	0.08	0.01	0.7

Στατιστική διαφοροποίηση σε σχέση με καλοθρεμμένες ασθενείς (χ^2 test (** $p \leq 0.01$, * $p \leq 0.05$)

Χαμηλό σκορ CNAQ (<29) προεγχειρητικά αυξάνει τις πιθανότητες για προεγχειρητική υποθρεψία, όπως ορίζεται από το SGA (OR:5.1, CI:1.1-24.4, $p \leq 0.031$), ενώ η κατηγοριοποίηση κατά FIGO του καρκίνου σε στάδιο I μειώνει την πιθανότητα μετεγχειρητικής υποθρεψίας (OR:0.08, CI:0.01-0.7, $p \leq 0.006$).

Πίνακας 11. OR & 95% όρια εμπιστοσύνης (CI) του επιπολασμού της παχυσαρκίας και άλλων παραμέτρων μετεγχειρητικά (n=53).

	Υποθρεπτικές μετεγχειρητικά (n=18)	Καλοθρεμμένες μετεγχειρητικά (n=35)	OR	95% CI	
				Κατώτερο	Ανώτερο
Χαμηλό CNAQ προεγχειρητικά	8***	2	13.2	2.4	72.5
Παχυσαρκία προεγχειρητικά	12*	11	4.4	1.3	14.7
Υποθρεψία προεγχειρητικά	7**	2	10.5	1.9	58.2
Υπεργλυκαιμία προεγχειρητικά (n=45)	7*	4	4.9	1.2	20.2
Χαμηλό CNAQ μετεγχειρητικά	9**	6	4.8	1.4	17.3
Παχυσαρκία μετεγχειρητικά	11*	11	3.4	1.0	11.2
Αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ορού μετεγχειρητικά	7**	3	6.8	1.5	30.9

Στατιστική διαφοροποίηση σε σχέση με καλοθρεμμένες ασθενείς (χ^2 test) (***) $p \leq 0.001$, ** $p \leq 0.01$, * $p \leq 0.05$)

Οι πιθανότητες για μετεγχειρητική υποθρεψία αυξάνονται σημαντικά όταν το σκορ του CNAQ είναι χαμηλό πριν τη χειρουργική επέμβαση (OR:13.2, CI:2.4-72.5, $p \leq 0.001$), όταν οι ασθενείς είναι παχύσαρκες (OR:4.4, CI:1.3-14.7, $p \leq 0.014$), όταν οι ασθενείς έχουν υπεργλυκαιμία (OR:4.9, CI:1.2-20.2, $p \leq 0.020$) και όταν οι ασθενείς είναι υποθρεπτικές (OR:10.5, CI:1.9-58.2, $p \leq 0.002$). Επιπροσθέτως, σε μετεγχειρητικό στάδιο, ασθενείς με χαμηλό CNAQ (OR:4.8, CI:1.4-17.3, $p \leq 0.012$) παχυσαρκία (OR:3.4, CI:1.0-11.2, $p \leq 0.038$) ή αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ορού (OR:6.8, CI:1.5-30.9, $p \leq 0.008$) είχαν αυξημένες πιθανότητες για ανάπτυξη υποθρεψίας μετεγχειρητικά (Πίνακας X). Λοιπές κλινικές παράμετροι ή συνοσηρότητα δε βρέθηκαν να αυξάνουν τον κίνδυνο για υποθρεψία, τόσο σε προεγχειρητικό, όσο και σε μετεγχειρητικό στάδιο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μετά από ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, εν γνώση μας, δεν υπάρχει έρευνα μέχρι και τη χρονική στιγμή της ανάλυσης των αποτελεσμάτων που να έχει μελετήσει και συγκρίνει σε ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο, την κατάσταση θρέψης των ασθενών πριν και μετά την υποβολή τους σε χειρουργική επέμβαση προς αντιμετώπιση της νόσου. Πολλές έρευνες έως τώρα έχουν υποδείξει πως η υποθρεψία, η απώλεια σωματικού βάρους, η απώλεια όρεξης σε συνδυασμό με μειωμένους βιοχημικούς δείκτες αποτελούν κριτήρια αρνητικής εξέλιξης της κατάστασης θρέψης του ασθενούς (Halliday et al., 2012; White et al., 2012; Kathireson et al., 2011; Capra et al., 2011). Ωστόσο σε καμία μελέτη δεν έγινε σύγκριση, ασθενών με γυναικολογικές κακοήθειες, πως μεταβλήθηκαν οι ανθρωπομετρικές παράμετροι, η κατάσταση θρέψης τους, οι βιοχημικές παράμετροι και η όρεξη τους υποκειμενικά/αντικειμενικά, πριν και μετά το χειρουργείου που υποβάλλονται εξαιτίας της νόσου. Λόγω μειωμένων βιβλιογραφικών δεδομένων όσο αφορά τη σύγκριση προ και μετά χειρουργείου αποτελεσμάτων, πολλά από τα αποτελέσματα δεν μπορούν να στηριχθούν βιβλιογραφικά με αντίστοιχες μελέτες.

5.1. Ανθρωπομετρικά δεδομένα

Όπως φάνηκε από τα αποτελέσματα της έρευνας, η χειρουργική επέμβαση μετέβαλε τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ατόμων. Υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση τόσο του σωματικού βάρους, του ΔΜΣ, όσο και των λοιπών ανθρωπομετρικών παραμέτρων όπως αναφέρονται στο πίνακα 6. Χαρακτηριστικό αποτέλεσμα αποτελεί η αλλαγή κατηγορίας του μέσου όρου του πληθυσμού της έρευνας, από παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30\text{kg/m}^2$) σε υπερβαρία ($\Delta\text{ΜΣ} 25-29,9\text{kg/m}^2$). Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μεταβολή του σωματικού λίπους και της δερματοπτυχής τρικεφάλου. Στατιστικά σημαντική μείωση, είχαν η περιμέτρων μέσης και η περίμετρος ισχίων, γεγονός που υποδηλώνει μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Στη βιβλιογραφία δυο έρευνες δείχνουν τη μεταβολή των ανθρωπομετρικών παραμέτρων σε καρκινοπαθείς, αλλά είτε δεν αναφέρονται σε ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο, είτε δεν εξετάζουν το χειρουργείο σαν παράγοντα (Cao et al., 2010; Young et al., 1987).

5.2. Συσχετίσεις διάρκειας νοσηλείας με ανθρωπομετρικά δεδομένα

Προηγούμενες έρευνες έχουν συσχετίσει την υποθρεψία με αυξημένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο σε διάφορους καρκινικούς πληθυσμούς (Horsley et al., 2005; Pichard et al., 2004; Planas et al., 2004; Bauer et al., 2002; Baker et al., 1982), αλλά και στους γυναικολογικούς καρκίνους (Laky et al., 2010). Στην παρούσα έρευνα, η μείωση του σωματικού βάρους και η απώλεια λιπώδους ιστού βρέθηκαν να συσχετίζονται αρνητικά με αυξημένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ($\rho = -0,304$, $p \leq 0.042$ & $\rho = -0,437$, $p \leq 0.004$ αντίστοιχα), ανεξάρτητα από τον τύπο ή το στάδιο του καρκίνου, αλλά και την κατάσταση θρέψης. Η μείωση βάρους έχει συσχετιστεί με την αυξημένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (Beghetto et al., 2009; Ulander et al., 1998), σε νοσηλευόμενο καρκινοπαθή ή μη πληθυσμό. Η απώλεια λιπώδους ιστού δεν έχει καταγραφεί να συσχετίζεται με την διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο σε παλαιότερες έρευνες. Οι συσχετίσεις που υπάρχουν στη βιβλιογραφία, δείχνουν πως ο λιπώδης ιστός, σε φυσιολογικά ή μη επίπεδα, δε συσχετίζεται με τη διάρκεια παραμονής, σε μελέτη που έγινε κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, με τη χρήση βιοηλεκτρικής εμπέδησης (Pichard et al., 2004). Η κατάσταση θρέψης δε φάνηκε να συσχετίζεται με το χρόνο παραμονής, εύρημα που έρχεται σε αντίθεση με τα στοιχεία που προκύπτουν από τις περισσότερες έρευνες. Σε επίπεδο φυσιολογίας, η υποθρεψία χαρακτηρίζεται από απώλεια βάρους, η οποία αντικατοπτρίζει απώλεια λιπώδους και άλιπης μάζας σώματος, και από άλλα κλινικά ευρήματα (μείωση αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργίας, ατροφίες οργάνων κ.α.) (Holmes et al., 2007; Chandra RK, 1997). Στην παρούσα έρευνα, μόνο μέρος των σημείων της υποθρεψίας βρέθηκαν να συσχετίζονται με αυξημένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο. Βάσει και των κριτηρίων προς διάγνωση της υποθρεψίας που έχει προτείνει η ASPEN (White et al., 2012), καταλήγουμε πως δε χρειάζεται να είναι κανείς υποθρεπτικός για να βρίσκεται σε κίνδυνο αυξημένης διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο, αλλά ο κίνδυνος είναι ακόμη υπαρκτός όταν οι ασθενείς βιώνουν απώλεια βάρους και λιπώδους ιστού

5.3. Συσχετίσεις κακής θρέψης με άλλους παραμέτρους

Ακόμη μια συσχέτιση η οποία βρέθηκε στην παρούσα έρευνα είναι πως, η εγκατάσταση προεγχειρητικής υποθρεψίας, αυξάνει τις πιθανότητες για μετεγχειρητική υποθρεψία (OR:10.5, CI:1.9-58.2, $p \leq 0.002$). Πριν την επέμβαση, με βάση το SGA, 9 από τις 53 ασθενείς διαγνώστηκαν ως υποθρεμμένες (SGA B & Γ), ενώ 30-40 ημέρες μετά το χειρουργείο, αυτός ο αριθμός διπλασιάζεται ($n=18$). Μεταβολή κατάστασης θρέψης, από καλοθρεμμένες σε υποθρεπτικές, ουσιαστικά, υπέστησαν 11 ασθενείς από τις 18. Οι 7 από τις 9 ασθενείς που ήταν υποθρεμμένες προεγχειρητικά, συνεχίζουν να είναι υποθρεπτικές και σε μετεγχειρητικό στάδιο. Η υποθρεψία αποτελεί μια κατάσταση θρέψης η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών και φτωχής πιθανότητας επιβίωσης (Ross et al., 2004; van Bokhorst-de van der Schueren et al., 1999; Andreyev et al., 1998; Gogos et al., 1998; Rickard et al., 1983; DeWys et al., 1980). Για την αναστροφή της υποθρεψίας σε νοσοκομειακό πληθυσμό, χρειάζεται εφαρμογή μιας ομάδας δράσεων που ξεκινά από τη διάγνωση της υποθρεψίας (εκτίμηση απώλεια βάρους, συνυπάρχοντα νοσήματα, εκτίμηση σύστασης σώματος κ.α.) και συνεχίζει έως το σχηματισμό ολοκληρωμένης διατροφικής παρέμβασης, με εκτίμηση των ενεργειακών και πρωτεϊνικών αναγκών και τρόπους πρόσληψης της τροφής (per os, τεχνητή σίτιση), έως ο ασθενής να φτάσει το επιθυμητό αποτέλεσμα (Santarpia et al., 2011). Οι χειρουργικές επεμβάσεις σχετίζονται, σε κάποιο βαθμό, με ιστική βλάβη και εμφάνιση συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης, παράγοντες που αυξάνουν τις ενεργειακές και πρωτεϊνικές ανάγκες (Ishikawa et al., 2006; Koea et al., 1992). Με βάση τα παραπάνω, παρατηρούμε πως η ήδη καταβολική ομάδα των προεγχειρητικά υποθρεπτικών ασθενών, υπόκειται σε περαιτέρω καταβολικές καταστάσεις, όπως το χειρουργείο και η διαδικασία επούλωσης των τραυμάτων. Ο έντονος καταβολισμός, σε συνδυασμό με την έλλειψη διατροφικής συμβουλευτικής και παρέμβασης στην ομάδα υποθρεπτικών ασθενών, καθιστά δύσκολη την απεγκατάσταση της υποθρεψίας.

5.3.1. Υποθρεψία και CNAQ σκορ

Σε προεγχειρητικό επίπεδο, χαμηλό σκορ CNAQ (≤ 28), συνδέεται σημαντικά με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης προεγχειρητικής (OR:5.1, CI:1.1-24.4, $p \leq 0.031$), αλλά και μετεγχειρητικής υποθρεψίας (OR:13.2, CI:2.4-72.5, $p \leq 0.001$). Σύμφωνα με το CNAQ, ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλό σκορ, με βάση την υποκειμενική αξιολόγηση της όρεξης, έχουν σημαντικό κίνδυνο για την απώλεια τουλάχιστον 5% του σωματικού τους βάρους μέσα στο επόμενο εξάμηνο (Wilson et al., 2005). Για την εμφάνιση προεγχειρητικής υποθρεψίας, δε μπορούμε να γνωρίζουμε πόσο καιρό πριν τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου (1 ημέρα πριν τη χειρουργική επέμβαση), οι ασθενείς βίωναν χαμηλή όρεξη. Με τους γυναικολογικούς καρκίνους να χαρακτηρίζονται από ανορεξία και ναυτία, και άλλα συμπτώματα που οδηγούν στην υποθρεψία (Macciò et al., 2012; Gullett et al., 2009), η συσχέτιση μεταξύ του χαμηλού CNAQ σκορ και της υποθρεψίας ήταν αναμενόμενη. Σε μετεγχειρητική κλίμακα, το δείγμα μας γνώρισε απώλεια $3.0 \pm 0.6\%$ επί του σωματικού βάρους, μέσα σε 30-40 ημέρες, απώλεια περίπου 2% λιγότερη από την πρόβλεψη του προεγχειρητικού χαμηλού CNAQ σκορ, για το επόμενο εξάμηνο. Χαμηλές μετεγχειρητικές τιμές CNAQ σκορ, υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη υποθρεψίας μετεγχειρητικά (OR:4.8, CI:1.4-17.3, $p \leq 0.012$). Δε βρέθηκαν βιβλιογραφικά δεδομένα, δημοσιευμένα μέχρι τη στιγμή της στατιστικής ανάλυσης, που να στηρίζουν την παραπάνω συσχέτιση, ίσως λόγω της πρωτοτυπίας της έρευνας. Από τις 53 ασθενείς του δείγματος, προεγχειρητικά, 9 ήταν οι υποθρεπτικές και από αυτές οι 4 είχαν χαμηλό CNAQ σκορ. Αυτοί οι αριθμοί φαίνεται να διπλασιάζονται 1 μήνα μετά τη χειρουργική επέμβαση, με 18 ασθενείς να είναι υποθρεπτικές, και από αυτές οι 9 να έχουν χαμηλό CNAQ σκορ. Με το χειρουργείο να επιδρά αρνητικά στην κατάσταση θρέψης των καρκινοπαθών ασθενών (Gupta et al., 2011) και την όρεξη να είναι δομικό συστατικό της καλής κατάστασης θρέψης, η δική μας υπόθεση είναι πως το χειρουργείο επέδρασε αρνητικά στην όρεξη των ασθενών, καθώς μετά από αυτό διπλασιάστηκε ο αριθμός τους. Η μειωμένη όρεξη μπορεί να σημειώνεται λόγω της συμπτωματολογίας του χειρουργείου (πόνος κατά την επούλωση, οίδημα στην κοιλιακή χώρα, μετεωρισμός, ναυτία)

5.3.2. Υποθρεψία και επίπεδα κρεατινίνης ορού

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι υψηλή συγκέντρωση κρεατινίνης ορού μετεγχειρητικά, αυξάνει τις πιθανότητες για μετεγχειρητική υποθρεψία (OR:6.8, CI:1.5-30.9, $p \leq 0.008$). Τα υψηλά επίπεδα κρεατινίνης έχουν συνδεθεί στο παρελθόν με αυξημένες μετεγχειρητικές επιπλοκές, αυξημένη θνησιμότητα, καθώς και ενδεχόμενη οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργείο για καρδιαγγειακή νόσο ή γενικό χειρουργείο (O'Brien et al., 2002). Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που να μελετούν τη νεφρική λειτουργία μετεγχειρητικά σε ασθενείς που δεν πάσχουν από καρδιαγγειακή νόσο (Khetarpal et al., 2007). Ωστόσο έχει δειχθεί ότι η συγκέντρωση κρεατινίνης ορού δεν είναι αντικειμενικός δείκτης νεφρικής λειτουργίας, είτε λόγω των άμεσων μεταβολών που υπόκεινται τα νεφρά μετά από ένα χειρουργείο, είτε λόγω φύλης, φύλου και ηλικίας (Khetarpal et al., 2007). Αντ' αυτού, έχει προταθεί ως έγκυρος δείκτης η κάθαρση κρεατινίνης (Wijeyundera et al., 2006; Wang et al., 2003). Μια μελέτη που συνέκρινε επίπεδα κρεατινίνης ορού πριν και για 7 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση μη καρδιοπαθών ασθενών, έδειξε αύξηση της συγκέντρωσης κρεατινίνης ορού στο 23% του πληθυσμού ($n=278$) της έρευνας την 6^η ημέρα μετεγχειρητικά, ενώ το 3,2% των ασθενών υπέστη περαιτέρω υπαβάθμιση της νεφρικής λειτουργίας μετά τη πάροδο της 6^{ης} μετεγχειρητικής ημέρας (Charlson et al., 1989). Σε μια έρευνα που διεξήχθη σε καρκινοπαθείς ασθενείς το 60% αυτών ($n=68$), την πρώτη ημέρα μετεγχειρητικά εμφάνισαν μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης $\geq 20\%$, ποσοστό που μειώθηκε την τέταρτη ημέρα μετεγχειρητικά στο 16% των ασθενών (Kragelund et al., 1959). Σε γυναικολογικούς ασθενείς οι έρευνες στη βιβλιογραφία είναι ελάχιστες. Σε μία έρευνα που διεξήχθη σε ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο, η συγκέντρωση κρεατινίνης ορού χρησιμοποιήθηκε σαν δείκτης τραυματισμού του ουρητήρα, και ως δείκτης λειτουργικότητας του ουρητήρα την 2^η μετεγχειρητική ημέρα (Walter et al., 2002). Ο τραυματισμός του ουρητήρα, εάν και σπάνιος (0,3 -3%), αποτελεί μια από τις πιο σοβαρές μετεγχειρητικές επιπλοκές χειρουργείου γυναικολογικών ασθενών (Walter et al., 2002). Συμπερασματικά, είναι η πρώτη έρευνα βιβλιογραφικά που μελετά σε διάστημα 30-40 ημερών μετεγχειρητικά, τη συγκέντρωση κρεατινίνης ορού ασθενών με γυναικολογικό καρκίνο. Η υψηλή κρεατινίνη μετεγχειρητικά ενδέχεται να αποτελεί

δείκτης υποβάθμισης της νεφρικής λειτουργίας, δείκτη αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας μετεγχειρητικά, ή δείκτη μετεγχειρητικών επιπλοκών εξαιτίας του χειρουργείου, συνεπώς να αυξάνει την πιθανότητα κακής θρέψης μετεγχειρητικά. Έως σήμερα, δεν έχει γίνει σαφής ο ρόλος της συγκέντρωσης κρεατινίνης ορού στη κατάσταση θρέψης, γεγονός που οδηγεί στον έμμεσο συσχετισμό αυτής, με τη κατάσταση θρέψης. Περαιτέρω έρευνες, απαιτούνται για τη διελεύκανση του ρόλου της συγκέντρωσης κρεατινίνης ορού στη κατάσταση θρέψης τόσο γενικά, όσο και μετά από χειρουργική επέμβαση.

5.3.3. Υποθρεψία και επίπεδα γλυκόζηςορού

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας μας, η προεγχειρητική υπεργλυκαιμία αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης μετεγχειρητικής υποθρεψίας (OR:4.9, CI:1.2-20.2, $p \leq 0.020$). Έρευνες έχουν δείξει, ότι ασθενείς που πάσχουν απο σακχαρώδη διαβήτη προεγχειρητικά είναι πιο επιρρεπείς στις χειρουργικές και άλλες νοσοκομειακές λοιμώξεις (Shilling et al., 2008; Hruska et al., 2005; Shah et al., 2003). Εάν και ο μηχανισμός με τον οποίο ο σακχαρώδης διαβήτης προδιαθέτει για μετεγχειρητικές λοιμώξεις, δεν είναι σαφής, η υπεργλυκαιμία φαίνεται να είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας. Επιπλέον η υπεργλυκαιμία, φάνηκε να αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα ακόμη και σε μη διαβητικούς ασθενείς μέσω άγνωστων μηχανισμών, εαν και σε αυτή τη περίπτωση, ο αυξημένος κίνδυνος μόλυνσης φαίνεται να αποτελεί σημαντικό παράγοντα (Swenne et al., 2005; Van den Berghe et al., 2001; Capes et al., 2000). Σε καταστάσεις τραύματος η ενδογενής έκκριση καταβολικών ορμονών οδηγεί στην ενδογενή παραγωγή γλυκόζης, και μείωση της δραστηριότητας της ινσουλίνης στους ισουλινευαίσθητους ιστούς. Πιο συγκεκριμένα η κορτιζόλη αυξάνει την ηπατική γλυκονεογένεση μειώνοντας την πρόσληψη γλυκόζης από τους μύες. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε υπεργλυκαιμία, σε συνδιασμό με αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία (Wilmore DW & Robinson MK, 1993). Το χειρουργείο, σχετίζεται με κάποιο βαθμό ιστικής βλάβης, και συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης. Υπό αυτές τις συνθήκες εκκρίνονται από τον οργανισμό μεσολαβητές της φλεγμονής όπως ο TnF- α και ιντερλευκίνες (IL) (Grimble RF, 2002). Ωστόσο, η παρουσία μη φυσιολογικών, ταχέως διαιρούμενων κυττάρων, επίσης προκαλεί συστηματική φλεγμονώδη απάντηση (Argiles et al., 2003b). Ο TnF- α , συνδέεται με αύξηση του κύκλου εργασιών της γλυκόζης στο αίμα, προκαλώντας

παράλληλα ισουλινοαντίσταση κατά την υπερινσουλιναίμια. Παρόμοια, οι ιντερλευκίνες IL-1, IL-2, IL-6 μειώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της φλεγμονής (Grimble RF, 2002). Η παρουσία και η έκταση της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης, έχει συσχετιστεί με κακή πρόγνωση και φτωχή επιβίωση στους ασθενείς με καρκίνο (Caruso et al., 2004; McMillan et al., 2001). Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις, πως ο ρόλος της χρόνιας παραγωγής φλεγμονωδών παραγόντων, συνδέεται με την παθογένεση κακής θρέψης (Strassmann and Kambayashi, 1995; Espat et al., 1994). Στην έρευνά μας, δεν γνωρίζουμε εάν η υπεργλυκαιμία των ασθενών προεγχειρητικά αποτελούσε ένα μεμονωμένο γεγονός, ή μακροχρόνια υπήρχε κακή ρύθμιση του σακχάρου. Στη δεύτερη περίπτωση, η χρόνια υπεργλυκαιμία σε συνδυασμό με τη μεταβολική απάντηση του οργανισμού στην ανάπτυξη του όγκου και στο stress του χειρουργείου, ενδέχεται να οδήγησε σε οργανικές δυσλειτουργίες και πτωχά κλινικά αποτελέσματα μετεγχειρητικά (McEven BS, 2003; Van den Berghe et al., 2001). Από τα αποτελέσματα της έρευνας, δεν είναι σαφές εάν η υπεργλυκαιμία άμεσα οδήγησε στην υποθρεψία μετεγχειρητικά, ή οι παράγοντες που εκλύονται λόγω ΣΦΑ (TnF- α , IL), που οδηγούν σε υπεργλυκαιμία, είναι αιτία της μετεγχειρητικής υποθρεψίας. Συμπερασματικά, η προεγχειρητική υπεργλυκαιμία, τόσο σε διαβητικούς, όσο και σε μη διαβητικούς ασθενείς, συνδέεται με αυξημένες πιθανότητες κακής θρέψης μετεγχειρητικά. Ως πιθανή αιτιολογία μετεγχειρητικής υποθρεψίας, προτείνεται η κλινική επίπτωση του χειρουργείου στη κατάσταση υγείας τους ασθενούς λόγω υπεργλυκαιμίας (μετεγχειρητικές λοιμώξεις), η μεταβολική απάντηση του οργανισμού στη νόσο και το χειρουργείο (ΣΦΑ και υπεργλυκαιμία), και η χρόνια υπεργλυκαιμία.

5.3.4. Υποθρεψία και παχυσαρκία

Η πιθανότητα για μετεγχειρητική υποθρεψία φαίνεται να αυξάνεται, όταν οι ασθενείς πάσχουν από προεγχειρητική και μετεγχειρητική παχυσαρκία (OR:4.4, CI:1.3-14.7, $p \leq 0.014$ και OR:3.4, CI:1.0-11.2, $p \leq 0.038$ αντίστοιχα). Η παχυσαρκία είναι μια κατάσταση δυσθρεψίας, με την οποία συνδέονται διάφορα νοσήματα με ένα από αυτά να είναι και ο καρκίνος (Poirier et al., 2006). Οι Pressoir et al (2010), βρήκαν πως καρκινοπαθείς, με ΔΜΣ > 30 Kg/m² 6 μήνες πριν τη διάγνωση του καρκίνου είχαν

μεγαλύτερη πιθανότητα για την ανάπτυξη υποθρεψίας, ενώ η συσχέτιση γινόταν πολύ ισχυρή όταν μιλούσαμε για σοβαρή υποθρεψία. Οι ίδιοι συγγραφείς βρήκαν πως καρκινοπαθείς με υψηλό ΔΜΣ διέτρεχαν συχνότερο κίνδυνο για απώλεια βάρους και υποθρεψία, συνήθως διότι το ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό έδινε λιγότερη σημασία στην απώλεια βάρους, λόγω της παχυσαρκίας, οπότε κατέληξαν πως η παχυσαρκία συνδυάζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη υποθρεψίας σε καρκινοπαθείς. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει ένας αριθμός μελετών που δείχνουν θετική συσχέτιση του ΔΜΣ με τη θνησιμότητα (Singh et al., 1999; Lindsted et al., 1998; Manson et al., 1995; Manson et al., 1987) σε καρκινοπαθή και μη πληθυσμό. Η συσχέτιση γίνεται ισχυρότερη, όταν ο ΔΜΣ μειώνεται, λόγω της υποκείμενης νόσου, ενώ η αύξηση της θνησιμότητας φαίνεται να είναι αναλογική με την αύξηση της λιπώδους μάζας σώματος, αλλά και με τη μείωση της άλιπης μάζας (Baumgartner et al., 1995), φαινόμενο που παρατηρείται στην υποθρεψία. Ο Prado και οι συνεργάτες του (2008) σε μελέτη 2115 ασθενών με καρκίνο των πνευμόνων ή του γαστροεντερικού, με σκοπό την καταγραφή της σαρκοπενικής παχυσαρκίας, διέγνωσαν τους 325 (15%), ως παχύσαρκους (ΔΜΣ >30 Kg/m²), ποσοστό υποδιπλάσιο της αρχικής εκτίμησης (27%), πριν την έναρξη της αντινεοπλασματικής θεραπείας (χειρουργείο, φαρμακευτική θεραπεία) 6 μήνες νωρίτερα. Αυτός ο υποδιπλασιασμός των παχύσαρκων ασθενών αποδίδεται στον καρκίνο, ως καταβολική νόσο, στην αντικαρκινική θεραπεία και τις επιπλοκές της. Από τους 325 παχύσαρκους ασθενείς, 250 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια, εκ των οποίων οι 38 από αυτούς ήταν σαρκοπενικοί παχύσαρκοι, μία βαριά μορφή δυσθρεψίας όπου οι παχύσαρκοι πάσχοντες έχουν άλιπη μάζα συγκρινόμενη με την άλιπη μάζα ελλιποβαρών ατόμων ή ατόμων που έχουν χάσει σε μικρό χρονικό διάστημα μεγάλο ποσοστό του βάρους τους (υποθρεψία).

5.4. Συσχετίσεις γκρελίνης ορού με άλλους παραμέτρους

5.4.1. Γκρελίνη και ανθρωπομετρικά δεδομένα

Τα επίπεδα γκρελίνης ορού βρέθηκαν να έχουν αρνητική συσχέτιση με όλες τις υπό εξέταση ανθρωπομετρικές παραμέτρους (σωματικό βάρος, ΔΜΣ, περίμετρος μέσης και ισχίων, λιπώδης μάζα σώματος). Οι Hansen et al (2003) βρήκαν πως τα επίπεδα

γκρελίνης αυξάνονται μετά από απώλεια βάρους σε παχύσαρκες γυναίκες, ενώ τα επίπεδα γκρελίνης βρέθηκαν να έχουν θετική συσχέτιση με το ποσοστό κιλών που χάθηκαν. Αρνητική συσχέτιση έχει καταγραφεί μεταξύ της γκρελίνης πλάσματος και του ΔΜΣ, της περιφέρειας μέσης και του λόγου περιφέρειας μέσης προς ισχίων (Greenman et al., 2004), και σύμφωνα με τον Cummings και τους συνεργάτες του (2001), τα επίπεδα γκρελίνης πλάσματος είναι αντιστρόφως ανάλογα με το σωματικό βάρος και τη λιπώδη μάζα σώματος, ενώ αυξάνονται κατά την απώλεια βάρους και μειώνονται κατά την πρόσληψη. Τα επίπεδα γκρελίνης ορού δε σχετίζονται με το ποσοστό του λίπους επί του σωματικού βάρους, τόσο σε προ-, όσο και σε μεταχειρητικό επίπεδο. Το τελευταίο κομμάτι είναι εύκολο στην εξήγηση, διότι είναι ο απόλυτος αριθμός των κιλών λίπους που σχετίζεται με τα επίπεδα γκρελίνης, και όχι το ποσοστό επί του συνόλου του βάρους. Παρόμοια μη ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ επιπέδων γκρελίνης πλάσματος και ποσοστού λίπους κατέγραψαν και οι Nagaya et al (2001) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τελευταίου σταδίου. Οι ίδιοι ερευνητές σημείωσαν πως δεν είναι μόνο ο απόλυτος αριθμός κιλών λίπους, αλλά και η προοδευτική απώλεια σωματικού βάρους, που επηρεάζει τη συγκέντρωση γκρελίνης πλάσματος, ενώ ο Tschop και οι συνεργάτες του (2001), κατέγραψαν αντιστρόφως ανάλογη σχέση της συγκέντρωσης γκρελίνης πλάσματος, και της λιπώδους μάζας σώματος.

Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η αύξηση επιπέδων γκρελίνης ήταν αναμενόμενη, καθώς μειώνεται ο ΔΜΣ (Holdstock et al., 2003; Cummings et al., 2002; Nagaya et al., 2001). Αξίζει εδώ να σημειωθεί πως η βιβλιογραφία αναφέρεται σε απώλεια βάρους μέσω διαίτας, και όχι λόγω χειρουργικής επέμβασης για την αντιμετώπιση του καρκίνου. Με γνώμονα όμως το γεγονός πως η μέση απώλεια σωματικού βάρους στο δείγμα μας, 30-40 μέρες μετά το χειρουργείο, ήταν 2.3 ± 0.5 Kg, μιλάμε για μια ήπια απώλεια σωματικού βάρους, η οποία είναι και ο στόχος μιας διαίτας. Συγκεκριμένα για το BMI, τα αποτελέσματα μας συμφωνούν με του Callahan και συνεργατών (2004), ο οποίος βρήκε πως υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ του BMI και της συγκέντρωσης γκρελίνης στο πλάσμα, καθώς και με των Holdstock et al, οι οποίοι απέδωσαν την αύξηση γκρελίνης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γαστρικό bypass στη μείωση του BMI, και όχι στην επέμβαση (Hansen et al., 2002).

5.4.2. Γκρελίνη και υποκειμενική αξιολόγηση θρέψης (SGA)

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, υπέδειξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ γκρελίνης και κατάστασης θρέψης ($p \leq 0.013$). Κακή κατάσταση θρέψης προεγχειρητικά σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα γκρελίνης προεγχειρητικά, ενώ μετεγχειρητικά δεν φάνηκε να υπάρχει καμία συσχέτιση. Αντίστοιχες έρευνες σε καρκινοπαθή πληθυσμό, που να μελέτησαν ένα υποκειμενικό εργαλείο κατάστασης θρέψης με την ακετυλιωμένη γκρελίνη ορού, δεν υπάρχουν εν γνώση μας. Η αύξηση των επιπέδων γκρελίνης συνδέεται με υποθρεψία, ανορεξία, και καρκινική καχεξία, ενώ αντιθέτως η μείωση των επιπέδων γκρελίνης συνδέεται με την παχυσαρκία (Camina et al., 2003). Σε περιπτώσεις κακής θρέψης, ανορεξίας, και καχεξίας, η αύξηση των επιπέδων γκρελίνης, έρχεται ως απάντηση του οργανισμού στην «καταστροφή» του, για να αντιστρέψει την καταβολική κατάσταση, αυξάνοντας την όρεξη και τη πρόσληψη τροφής (Sturm et al., 2003). Σε έρευνα που διεξήχθη σε 315 γηριατρικούς ασθενείς εκ των οποίων οι 15 είχαν καρκίνο, χρησιμοποιώντας ως διατροφικό εργαλείο το MNA-SF, με επανέλεγχο σε διάστημα 2 χρόνων, βρήκαν πως χαμηλά επίπεδα γκρελίνης σχετίζονταν με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης κακής θρέψης, και έκπτωση της διατροφικής κατάστασης σε διάστημα 2 χρόνων στις γυναίκες. Τα αποτελέσματα αυτά, δηλαδή, αντικρούονται στα δικά μας, ωστόσο, ο πληθυσμός που μελέτησαν δεν είχε ομοιογένεια όσον αφορά την εξετάζουσα νόσο, και αφορούσε μόνο γηριατρικούς ασθενείς. Οι Schneider και οι συνεργάτες του (2008), συνέκριναν σε νέα και ηλικιωμένα άτομα, την κατάσταση θρέψης με την ακετυλιωμένη γκρελίνη ορού και βρήκαν ότι τόσο οι νέοι όσο και οι ηλικιωμένοι που βρίσκονταν σε κακή κατάσταση θρέψης, είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές γκρελίνης ορού από τον υγιή πληθυσμό. Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί, πως η διαφοροποίηση της κατάστασης θρέψης έγινε, σύμφωνα με τον ΔΜΣ, εργαλείο που δεν ανιχνεύει την υποθρεψία, παρά μόνο την απίσχναση, η οποία δεν σηματοδοτεί απαραίτητα υποθρεψία. Οι Bauer et al, (2007), σε έρευνα που έκαναν σε γηριατρικούς ασθενείς, συνέκριναν τις συγκεντρώσεις γκρελίνης ορού με το SGA και δεν βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ των δυο αυτών παραμέτρων. Η εξήγηση στην οποία στηρίχθηκαν τα αποτελέσματα τους, ήταν ότι η γκρελίνη σύμφωνα με τους Langenberg et al, (2005), δεν προβλέπει μεταβολή του βάρους και της σύστασης σώματος στο μέλλον, παρα μόνο υποδεικνύει πρόσφατη πρόσληψη ή απώλεια βάρους και την ακριβή

ύσταση σώματος. Στηριζόμενοι στην παραπάνω έρευνα, η αύξηση της γκρελίνης επόμενη από την έκπτωση της θρεπτικής κατάστασης, μπορεί να αντικατοπτρίζει το βάρος που χάθηκε ακούσια μέσα στους 6 μήνες πριν το αντινεοπλασματικό χειρουργείο (όπως ερωτάται στο SGA). Ακόμη, η αύξηση της γκρελίνης θα μπορούσε να στηριχθεί στην υπόθεση που διερευνάται τα τελευταία χρόνια, δηλαδή στο αν και κατα πόσο η γκρελίνη συμμετέχει στους προστατευτικούς μηχανισμούς του σώματος από καταστάσεις όπως η υποθρεψία και η καχεξία. Τα συμπεράσματα αυτά είναι ενδεικτικά, της πιθανής σχέσης γκρελίνης και υποθρεψίας σε γυναικολογικούς ογκολογικούς ασθενείς. Η ακριβής σχέση μεταξύ της γκρελίνης και της κατάστασης θρέψης δεν είναι ξεκάθαρη, και απαιτούνται επόμενες έρευνες για την αποσαφήνιση της παραπάνω σχέσης.

5.4.3. Γκρελίνη και επίπεδα γλυκόζης ορού

Τα επίπεδα γκρελίνης ορού φάνηκαν να συσχετίζονται αρνητικά με τα επίπεδα γλυκόζης ορού, σε προεγχειρητικό επίπεδο ($\rho=0,391$, $p\leq 0,036$). Σε γνώση μας, είναι η πρώτη μελέτη η οποία βρίσκει αυτή τη συσχέτιση. Το πιο κοντινό εύρημα στη βιβλιογραφία, είναι μια ήπια αρνητική συσχέτιση που κατέγραψαν οι Akamizu et al (2006) σε υγιή πληθυσμό, ηλικίας 21-61 ετών ($\beta=-0.028$, $p=0,086$). Οι περισσότερες δημοσιευμένες έρευνες υποστηρίζουν πως η γκρελίνη προάγει την παραγωγή ηπατικής γλυκόζης (Murata et al., 2002), και πως η γκρελίνη, μέσω ενέσιμης χορήγησης, προκαλεί υπεργλυκαιμία και πτώση των επιπέδων ινσουλίνης ορού (Dezaki et al., 2004; Arosio et al., 2003; Broglio et al., 2001). Τα επίπεδα γλυκόζης δεν έχουν βρεθεί να συσχετίζονται με τη γκρελίνη ορού σε παχύσαρκους, μη διαβητικούς άντρες (Eizadi et al., 2011), αλλά ούτε σε προεμμηνοπαυσιακές και εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Amini et al., 2012). Καμία από τις παραπάνω έρευνες δε συμφώνησε με το εύρημα μας, αλλά δε βρέθηκε επίσης κάποια έρευνα με συναφές αποτέλεσμα σε γυναικολογικό καρκίνο. Οι ερευνητές δίνουν έμφαση στη σχέση της γκρελίνης και της ινσουλίνης στο διαβήτη, με τη γκρελίνη σε αυτόν τον πληθυσμό να σχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας (An et al., 2008) και να βρίσκεται σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις σε σχέση με μη διαβητικούς (Katsuki et al., 2004). Η σχέση της γκρελίνης και της γλυκόζης ορού στον καρκίνο θα χρειαστεί να εξεταστεί εκτενέστερα στο μέλλον.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν πως οι ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο, που υποβάλλονται σε χειρουργείο για την αντιμετώπιση της νόσου, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη υποθρεψίας. Διάφορες παράμετροι βρέθηκαν να ευνοούν την ανάπτυξη υποθρεψίας, όπως το ίδιο το χειρουργείο, τα μη φυσιολογικά βιοχημικά ευρήματα, η μειωμένη όρεξη και η παχυσαρκία. Μελέτες εκτίμησης της διατροφικής κατάστασης στον παραπάνω πληθυσμό είναι δυσεύρετες. Σε γνώση μας, δεν υπάρχουν δημοσιευμένες συγκριτικές μελέτες για την κατάσταση θρέψης πριν και μετά το χειρουργείο σε ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο. Τα παραπάνω καθιστούν δύσκολη την εξαγωγή συμπερασμάτων όσον αφορά την κατάλληλη διατροφική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών, τόσο σε προ- όσο και σε μετεγχειρητικό στάδιο. Σε οποιαδήποτε περίπτωση, η διατροφική κατάσταση των ασθενών πρέπει να αξιολογείται τη στιγμή της διάγνωσης της νόσου, για να αποφευχθεί, το ταχύτερο δυνατό, η έκπτωση της διατροφικής κατάστασης των ασθενών.

Βιβλιογραφία

- Akamizu, T., Murayama, T., Teramukai, S., Miura, K., Bando, I., Irako, T., . . . Kangawa, K. (2006). Plasma ghrelin levels in healthy elderly volunteers: the levels of acylated ghrelin in elderly females correlate positively with serum IGF-I levels and bowel movement frequency and negatively with systolic blood pressure. *J Endocrinol*, *188*(2), 333-344. doi: 10.1677/joe.1.06442
- Allison SP., Antonione R., Austin P., Berger MM., Bodoky G., Boirie Y., . . . Zadak Z. (2011). *Basics in Clinical Nutrition* (L. Sobotka Ed. 4th ed.). Czech Republic: Galen Publish.
- Alphs, H. H., Zahurak, M. L., Bristow, R. E., & Diaz-Montes, T. P. (2006). Predictors of surgical outcome and survival among elderly women diagnosed with ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol*, *103*(3), 1048-1053. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.06.019
- Amini, Peyvand, Wadden, Danny, Cahill, Farrell, Randell, Edward, Vasdev, Sudesh, Chen, Xihua, . . . Sun, Guang. (2012). Serum Acylated Ghrelin Is Negatively Correlated with the Insulin Resistance In the CODING study. *PLoS ONE*, *7*(9), e45657. doi: 10.1371/journal.pone.0045657
- An, J. Y., Choi, M. G., Noh, J. H., Sohn, T. S., Jin, D. K., & Kim, S. (2007). Clinical significance of ghrelin concentration of plasma and tumor tissue in patients with gastric cancer. *J Surg Res*, *143*(2), 344-349. doi: 10.1016/j.jss.2007.02.017
- An, Z. M., Zhang, L., Zhang, M., Huang, M. J., Xiong, Z. Y., & Zhang, G. F. (2008). [The response of serum ghrelin and PYY to oral glucose and steamed-bread tolerance test in nonobese and obese patients with type 2 diabetes]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, *39*(5), 772-775.
- Andreyev, H. J. N., Norman, A. R., Oates, J., & Cunningham, D. (1998). Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *European Journal of Cancer*, *34*(4), 503-509. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049\(97\)10090-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049(97)10090-9)
- Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. (2004). *Lancet*, *363*(9403), 157-163. doi: 10.1016/s0140-6736(03)15268-3
- Argilés, J. M. (2005). Cancer-associated malnutrition. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*, *9 Suppl 2*, S39-50.
- Argiles, J. M., Almendro, V., Busquets, S., & Lopez-Soriano, F. J. (2004). The Pharmacological Treatment of Cachexia. *Current Drug Targets*, *5*(3), 265-277. doi: 10.2174/1389450043490505
- Argilés, Josep M., Busquets, Sílvia, & López-Soriano, Francisco J. (2003). Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, *6*(4), 401-406
410.1097/1001.mco.0000078983.0000018774.cc.
- Argilés, Josep M., Moore-Carrasco, Rodrigo, Busquets, Sílvia, & López-Soriano, Francisco J. (2003). Catabolic mediators as targets for cancer cachexia. *Drug Discovery Today*, *8*(18), 838-844. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6446\(03\)02826-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02826-5)
- Argilés, Josep M., Moore-Carrasco, Rodrigo, Fuster, Gemma, Busquets, Sílvia, & López-Soriano, Francisco J. (2003). Cancer cachexia: the molecular mechanisms. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *35*(4), 405-409. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1357-2725\(02\)00251-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1357-2725(02)00251-0)
- Ariyasu, H., Takaya, K., Tagami, T., Ogawa, Y., Hosoda, K., Akamizu, T., . . . Nakao, K. (2001). Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, *86*(10), 4753-4758.
- Arosio, Maura, Ronchi, Cristina L., Gebbia, Carlotta, Cappiello, Vincenzo, Beck-Peccoz, Paolo, & Peracchi, Maddalena. (2003). Stimulatory Effects of Ghrelin on Circulating Somatostatin and Pancreatic Polypeptide Levels. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *88*(2), 701-704. doi: 10.1210/jc.2002-021161
- Arozullah, A. M., Daley, J., Henderson, W. G., & Khuri, S. F. (2000). Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. The National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg*, *232*(2), 242-253.
- Arriba, Lucybeth Nieves, Fader, Amanda Nickles, Frasure, Heidi E., & von Gruenigen, Vivian E. (2010). A review of issues surrounding quality of life among women with ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, *119*(2), 390-396. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.05.014>
- Ashizawa, N., Yahata, T., Quan, J., Adachi, S., Yoshihara, K., & Tanaka, K. (2010). Serum leptin-adiponectin ratio and endometrial cancer risk in postmenopausal female subjects. *Gynecol Oncol*, *119*(1),

-
- 65-69. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.07.007
- Baker, J. P., Detsky, A. S., Wesson, D. E., Wolman, S. L., Stewart, S., Whitewell, J., . . . Jeejeebhoy, K. N. (1982). Nutritional assessment: a comparison of clinical judgement and objective measurements. *N Engl J Med*, *306*(16), 969-972. doi: 10.1056/nejm198204223061606
- Bandera, Elisa V. (2007). Nutritional Factors in Ovarian Cancer Prevention: What Have We Learned in the Past 5 Years? *Nutrition and Cancer*, *59*(2), 142-151. doi: 10.1080/01635580701458160
- Barb, D., Williams, C. J., Neuwirth, A. K., & Mantzoros, C. S. (2007). Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr*, *86*(3), s858-866.
- Barber, Matthew D., Ross, James A., & Fearon, Kenneth C. H. (1999). Cancer cachexia. *Surgical oncology*, *8*(3), 133-141.
- Barrett, S. V., Paul, J., Hay, A., Vasey, P. A., Kaye, S. B., & Glasspool, R. M. (2008). Does body mass index affect progression-free or overall survival in patients with ovarian cancer? Results from SCOTROC I trial. *Ann Oncol*, *19*(5), 898-902. doi: 10.1093/annonc/mdm606
- Bauer, J. M., Wirth, R., Troegner, J., Erdmann, J., Eberl, T., Heppner, H. J., . . . Sieber, C. C. (2007). Ghrelin, anthropometry and nutritional assessment in geriatric hospital patients. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, *40*(1), 31-36. doi: 10.1007/s00391-007-0429-3
- Bauer, J., Capra, S., & Ferguson, M. (2002). Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr*, *56*(8), 779-785. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601412
- Baumgartner, R. N., Heymsfield, S. B., & Roche, A. F. (1995). Human body composition and the epidemiology of chronic disease. *Obes Res*, *3*(1), 73-95.
- Beck, B., Musse, N., & Stricker-Krongrad, A. (2002). Ghrelin, macronutrient intake and dietary preferences in long-evans rats. *Biochem Biophys Res Commun*, *292*(4), 1031-1035. doi: 10.1006/bbrc.2002.6737
- Beghetto, M. G., Luft, V. C., Mello, E. D., & Polanczyk, C. A. (2009). Accuracy of nutritional assessment tools for predicting adverse hospital outcomes. *Nutr Hosp*, *24*(1), 56-62.
- Behan, J. W., Yun, J. P., Proektor, M. P., Ehsanipour, E. A., Arutyunyan, A., Moses, A. S., . . . Mittelman, S. D. (2009). Adipocytes impair leukemia treatment in mice. *Cancer Res*, *69*(19), 7867-7874. doi: 10.1158/0008-5472.can-09-0800
- Benedet, JL, Pecorelli, Sergio, Ngan, Hextan YS, Hacker, Neville F, Denny, Lynne, Jones III, Howard W, . . . Thomas, Gillian. (2000). Staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecological cancers. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, *70*, 207-312.
- Berghofer, Anne, Pischon, Tobias, Reinhold, Thomas, Apovian, Caroline, Sharma, Arya, & Willich, Stefan. (2008). Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health*, *8*(1), 200.
- Bergström, Anna, Pisani, Paola, Tenet, Vanessa, Wolk, Alicja, & Adami, Hans-Olov. (2001). Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *International Journal of Cancer*, *91*(3), 421-430. doi: 10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<:AID-IJC1053>3.0.CO;2-T
- Blay, Jean-Yves, Negrier, Sylvie, Combaret, Valerie, Attali, Stephane, Goillot, Evelyne, Merrouche, Yacine, . . . Favrot, Marie. (1992). Serum Level of Interleukin 6 as a Prognosis Factor in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancer Research*, *52*(12), 3317-3322.
- Bolli, A., Marino, M., Rimbach, G., Fanali, G., Fasano, M., & Ascenzi, P. (2010). Flavonoid binding to human serum albumin. *Biochem Biophys Res Commun*, *398*(3), 444-449. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.06.096
- Bosaeus, I., Daneryd, P., Svanberg, E., & Lundholm, K. (2001). Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer*, *93*(3), 380-383.
- Bozzetti, F., Arends, J., Lundholm, K., Micklewright, A., Zurcher, G., & Muscaritoli, M. (2009). ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, *28*(4), 445-454.
- Braunschweig, Carol, Gomez, Sandra, & Sheean, Patricia M. (2000). Impact of Declines in Nutritional Status on Outcomes in Adult Patients Hospitalized for More Than 7 days. *Journal of the American Dietetic Association*, *100*(11), 1316-1322. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8223(00)00373-4
- Broglio, F., Arvat, E., Benso, A., Gottero, C., Muccioli, G., Papotti, M., . . . Ghigo, E. (2001). Ghrelin, a natural
-

-
- GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(10), 5083-5086.
- Broglio, F., Koetsveld Pv, Pv, Benso, A., Gottero, C., Prodam, F., Papotti, M., . . . Ghigo, E. (2002). Ghrelin secretion is inhibited by either somatostatin or cortistatin in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(10), 4829-4832.
- Burnett, A. F., Potkul, R. K., Barter, J. F., Barnes, W. A., & Delgado, G. (1993). Colonic surgery in gynecologic oncology. Risk factor analysis. *The Journal of reproductive medicine*, 38(2), 137-141.
- Cabal-Manzano, R, Bhargava, P, Torres-Duarte, A, Marshall, J, & Wainer, IW. (2001). Proteolysis-inducing factor is expressed in tumours of patients with gastrointestinal cancers and correlates with weight loss. *British journal of cancer*, 84(12), 1599.
- Cafiero, F., Gipponi, M., Moresco, L., Capuzzo, R., Mansuino, P., Di Giorgio, F., & Verganelli, E. (1989). Selection of pre-operative haematobiochemical parameters for the identification of patients 'at risk of infection' undergoing surgery for gastro-intestinal cancer. *Eur J Surg Oncol*, 15(3), 247-252.
- Callahan, H. S., Cummings, D. E., Pepe, M. S., Breen, P. A., Matthys, C. C., & Weigle, D. S. (2004). Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(3), 1319-1324.
- Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., & Thun, M. J. (2003). Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 348(17), 1625-1638. doi: 10.1056/NEJMoa021423
- Camina, J. P., Carreira, M. C., Micic, D., Pombo, M., Kelestimur, F., Dieguez, C., & Casanueva, F. F. (2003). Regulation of ghrelin secretion and action. *Endocrine*, 22(1), 5-12. doi: 10.1385/endo:22:1:5
- Cao, Dong-xing, Wu, Guo-hao, Zhang, Bo, Quan, Ying-jun, Wei, Jia, Jin, Huan, . . . Yang, Zi-ang. (2010). Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clinical Nutrition*, 29(1), 72-77. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2009.07.001
- Capes, S. E., Hunt, D., Malmberg, K., & Gerstein, H. C. (2000). Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*, 355(9206), 773-778. doi: 10.1016/s0140-6736(99)08415-9
- Capra, S., Ferguson, M., & Ried, K. (2001). Cancer: impact of nutrition intervention outcome--nutrition issues for patients. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 17(9), 769-772.
- Carr, Cornelia S, Ling, K D Eddie, Boulos, Paul, & Singer, Mervyn. (1996). Randomised trial of safety and efficacy of immediate postoperative enteral feeding in patients undergoing gastrointestinal resection. *BMJ*, 312(7035), 869-871. doi: 10.1136/bmj.312.7035.869
- Caruso, Calogero, Lio, Domenico, Cavallone, Luca, & Franceschi, Claudio. (2004). Aging, Longevity, Inflammation, and Cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1028(1), 1-13. doi: 10.1196/annals.1322.001
- Cassoni, P., Papotti, M., Catapano, F., Ghe, C., Deghenghi, R., Ghigo, E., & Muccioli, G. (2000). Specific binding sites for synthetic growth hormone secretagogues in non-tumoral and neoplastic human thyroid tissue. *J Endocrinol*, 165(1), 139-146.
- Cassoni, P., Papotti, M., Ghe, C., Catapano, F., Sapino, A., Graziani, A., . . . Muccioli, G. (2001). Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(4), 1738-1745.
- Castaneda, T. R., Tong, J., Datta, R., Culler, M., & Tschop, M. H. (2010). Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism. *Front Neuroendocrinol*, 31(1), 44-60. doi: 10.1016/j.yfrne.2009.10.008
- Cengiz, O., Kocer, B., Surmeli, S., Santicky, M. J., & Soran, A. (2006). Are pretreatment serum albumin and cholesterol levels prognostic tools in patients with colorectal carcinoma? *Med Sci Monit*, 12(6), CR240-247.
- Chan, John K., Cheung, Michael K., Husain, Amreen, Teng, Nelson N., West, Dee, Whittemore, Alice S., . . . Osann, Kathryn. (2006). Patterns and Progress in Ovarian Cancer Over 14 Years. *Obstetrics & Gynecology*, 108(3, Part 1), 521-528 510.1097/1001.AOG.0000231680.0000258221.a0000231687.
- Chandra, R. K. (1997). Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr*, 66(2), 460S-463S.
- Charlson, M. E., MacKenzie, C. R., Gold, J. P., & Shires, G. T. (1989). Postoperative changes in serum
-

-
- creatinine. When do they occur and how much is important? *Ann Surg*, 209(3), 328-333.
- Chen, D. C., Chung, Y. F., Yeh, Y. T., Chaung, H. C., Kuo, F. C., Fu, O. Y., . . . Yuan, S. S. (2006). Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients. *Cancer Lett*, 237(1), 109-114. doi: 10.1016/j.canlet.2005.05.047
- Choi, J. H., Park, S. H., Leung, P. C., & Choi, K. C. (2005). Expression of leptin receptors and potential effects of leptin on the cell growth and activation of mitogen-activated protein kinases in ovarian cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(1), 207-210. doi: 10.1210/jc.2004-0297
- Clark, T. G., Stewart, M. E., Altman, D. G., Gabra, H., & Smyth, J. F. (2001). A prognostic model for ovarian cancer. *Br J Cancer*, 85(7), 944-952. doi: 10.1038/sj.bjc.6692030
- Cummings, D. E. (2006). Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav*, 89(1), 71-84. doi: 10.1016/j.physbeh.2006.05.022
- Cummings, D. E., Weigle, D. S., Frayo, R. S., Breen, P. A., Ma, M. K., Dellinger, E. P., & Purnell, J. Q. (2002). Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*, 346(21), 1623-1630. doi: 10.1056/NEJMoa012908
- Cummings, David E., Purnell, Jonathan Q., Frayo, R. Scott, Schmidova, Karin, Wisse, Brent E., & Weigle, David S. (2001). A Preprandial Rise in Plasma Ghrelin Levels Suggests a Role in Meal Initiation in Humans. *Diabetes*, 50(8), 1714-1719. doi: 10.2337/diabetes.50.8.1714
- Dalamaga, M., Diakopoulos, K. N., & Mantzoros, C. S. (2012). The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev*, 33(4), 547-594. doi: 10.1210/er.2011-1015
- Date, Y., Kojima, M., Hosoda, H., Sawaguchi, A., Mondal, M. S., Sukanuma, T., . . . Nakazato, M. (2000). Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*, 141(11), 4255-4261.
- Davies, M. (2005). Nutritional screening and assessment in cancer-associated malnutrition. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*, 9 Suppl 2, S64-73.
- De Ambrogi, M., Volpe, S., & Tamanini, C. (2003). Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidyl hormone. *Med Sci Monit*, 9(9), RA217-224.
- de Herder, W. W. (2007). Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 21(1), 33-41. doi: 10.1016/j.beem.2006.12.002
- Dean MM, Finan MA, Kline RC. Predictors of complications and hospital stay in gynecologic cancer surgery. *Obstet Gynecol* 2001, 97, 721-724.
- Deeg, H. J., Seidel, K., Bruemmer, B., Pepe, M. S., & Appelbaum, F. R. (1995). Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 15(3), 461-468.
- Detsky, A. S., McLaughlin, J. R., Baker, J. P., Johnston, N., Whittaker, S., Mendelson, R. A., & Jeejeebhoy, K. N. (1987). What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 11(1), 8-13.
- Dewys, William D., Begg, Colin, Lavin, Philip T., Band, Pierre R., Bennett, John M., Bertino, Joseph R., . . . Tormey, Douglass C. (1980). Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *The American Journal of Medicine*, 69(4), 491-497. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(05\)80001-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(05)80001-3)
- Dezaki, Katsuya, Hosoda, Hiroshi, Takei, Masafumi, Hashiguchi, Suzuko, Watanabe, Masatomo, Kangawa, Kenji, & Yada, Toshihiko. (2004). Endogenous Ghrelin in Pancreatic Islets Restricts Insulin Release by Attenuating Ca²⁺ Signaling in β -Cells: Implication in the Glycemic Control in Rodents. *Diabetes*, 53(12), 3142-3151. doi: 10.2337/diabetes.53.12.3142
- Dickerson, R N, White, K G, Curcillo, P G, King, S A, & Mullen, J L. (1995). Resting energy expenditure of patients with gynecologic malignancies. *Journal of the American College of Nutrition*, 14(5), 448-454.
- Dickson, Tara M. Coghlin, Kusnierz-Glaz, Claus R., Blume, Karl G., Negrin, Robert S., Hu, Wendy W., Shizuru, Judith A., . . . Stockerl-Goldstein, Keith E. (1999). Impact of admission body weight and chemotherapy dose adjustment on the outcome of autologous bone marrow transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 5(5), 299-305. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1083-8791\(99\)70005-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1083-8791(99)70005-4)
- Doumas, Basil T., Ard Watson, W., & Biggs, Homer G. (1971). Albumin standards and the measurement of
-

-
- serum albumin with bromocresol green. *Clinica Chimica Acta*, 31(1), 87-96. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981\(71\)90365-2](http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981(71)90365-2)
- Edington, J., Boorman, J., Durrant, E. R., Perkins, A., Giffin, C. V., James, R., . . . Coles, S. J. (2000). Prevalence of malnutrition on admission to four hospitals in England. *Clinical Nutrition*, 19(3), 191-195. doi: <http://dx.doi.org/10.1054/clnu.1999.0121>
- Eizadi M, Dooaly H, Seyedhoseini MA, Khorshidi D. (2011). Associating serum ghrelin with some indicative markers of type 2 diabetic in healthy obese men. *European Journal of Experimental Biology*, 1(4), 202-205.
- Epstein, Joel B., Emerton, Sue, Kolbinson, Dean A., Le, Nhu D., Phillips, Norm, Stevenson-Moore, Peter, & Osoba, David. (1999). Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. *Head & Neck*, 21(1), 1-11. doi: 10.1002/(SICI)1097-0347(199901)21:1<1::AID-HED1>3.0.CO;2-4
- Espat, N. J., Copeland, E. M., & Moldawer, L. L. (1994). Tumor necrosis factor and cachexia: a current perspective. *Surg Oncol*, 3(5), 255-262.
- Evans, T. W. (2002). Review article: albumin as a drug--biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. *Aliment Pharmacol Ther*, 16 Suppl 5, 6-11.
- Evans, William J., Morley, John E., Argilés, Josep, Bales, Connie, Baracos, Vickie, Guttridge, Denis, . . . Anker, Stefan D. (2008). Cachexia: A new definition. *Clinical Nutrition*, 27(6), 793-799. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2008.06.013>
- Eyre, Harmon, Kahn, Richard, Robertson, Rose Marie, and the, A. C. S. A. D. A. A. H. A. Collaborative Writing Committee, Clark, Nathaniel G., Doyle, Colleen, . . . Thun, Michael J. (2004). Preventing Cancer, Cardiovascular Disease, and Diabetes: A Common Agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 54(4), 190-207. doi: 10.3322/canjclin.54.4.190
- Falconer, J Stuart, Fearon, KC, Plester, Claire E, Ross, James A, & Carter, David C. (1994). Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Annals of surgery*, 219(4), 325.
- Fanali, Gabriella, di Masi, Alessandra, Trezza, Viviana, Marino, Maria, Fasano, Mauro, & Ascenzi, Paolo. (2012). Human serum albumin: From bench to bedside. *Molecular Aspects of Medicine*, 33(3), 209-290. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2011.12.002>
- Federation, International Diabetes. (2006). *The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*. Brussels.
- Ferguson, Maree, Capra, Sandra, Bauer, Judy, & Banks, Merylyn. (1999). Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 15(6), 458-464.
- Ferlay, Jacques, Shin, Hai-Rim, Bray, Freddie, Forman, David, Mathers, Colin, & Parkin, Donald Maxwell. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*, 127(12), 2893-2917. doi: 10.1002/ijc.25516
- Foltz, A. T., Gaines, G., & Gullatte, M. (1996). Recalled side effects and self-care actions of patients receiving inpatient chemotherapy. *Oncology nursing forum*, 23(4), 679-683.
- Fouladiun, M., Korner, U., Bosaeus, I., Daneryd, P., Hyltander, A., & Lundholm, K. G. (2005). Body composition and time course changes in regional distribution of fat and lean tissue in unselected cancer patients on palliative care--correlations with food intake, metabolism, exercise capacity, and hormones. *Cancer*, 103(10), 2189-2198. doi: 10.1002/cncr.21013
- Fredrix, E. W., Staal-van den Brekel, A. J., & Wouters, E. F. (1997). Energy balance in nonsmall cell lung carcinoma patients before and after surgical resection of their tumors. *Cancer*, 79(4), 717-723.
- Gadducci, A., Cosio, S., Fanucchi, A., & Genazzani, A. R. (2001). Malnutrition and cachexia in ovarian cancer patients: pathophysiology and management. *Anticancer Res*, 21(4B), 2941-2947.
- García-Luna, P. P., Parejo Campos, J., & Pereira Cunill, J. L. (2006). Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutrición Hospitalaria*, 21, 10-16.
- Gibbs, J., Cull, W., Henderson, W., Daley, J., Hur, K., & Khuri, S. F. (1999). Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg*, 134(1), 36-42.
- Gogos, Charalambos A., Ginopoulos, Panayiotis, Salsa, Bassilis, Apostolidou, Euterpi, Zoumbos, Nikolas
-

-
- C., & Kalfarentzos, Fotis. (1998). Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy. *Cancer*, 82(2), 395-402. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19980115)82:2<403::AID-CNCR21>3.0.CO;2-1
- Greenman, Yona, Golani, Nehama, Gilad, Susan, Yaron, Mariana, Limor, Rona, & Stern, Naftali. (2004). Ghrelin secretion is modulated in a nutrient- and gender-specific manner. *Clinical Endocrinology*, 60(3), 382-388. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.01993.x
- Grimble, Robert F. (2002). Inflammatory status and insulin resistance. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 5(5), 551-559.
- Groundwater, P., Beck, S. A., Barton, C., Adamson, C., Ferrier, I. N., & Tisdale, M. J. (1990). Alteration of serum and urinary lipolytic activity with weight loss in cachectic cancer patients. *Br J Cancer*, 62(5), 816-821.
- Grove, K. L., & Cowley, M. A. (2005). Is ghrelin a signal for the development of metabolic systems? *J Clin Invest*, 115(12), 3393-3397. doi: 10.1172/jci27211
- Guadagni, F., Roselli, M., Martini, F., Spila, A., Riondino, S., D'Alessandro, R., . . . Ferroni, P. (2009). Prognostic significance of serum adipokine levels in colorectal cancer patients. *Anticancer Res*, 29(8), 3321-3327.
- Gullett, N., Rossi, P., Kucuk, O., & Johnstone, P. A. (2009). Cancer-induced cachexia: a guide for the oncologist. *J Soc Integr Oncol*, 7(4), 155-169.
- Halliday, V., Porock, D., Arthur, A., Manderson, C., & Wilcock, A. (2012). Development and testing of a cancer appetite and symptom questionnaire. *J Hum Nutr Diet*, 25(3), 217-224. doi: 10.1111/j.1365-277X.2012.01233.x
- Hanada, T., Toshinai, K., Date, Y., Kajimura, N., Tsukada, T., Hayashi, Y., . . . Nakazato, M. (2004). Upregulation of ghrelin expression in cachectic nude mice bearing human melanoma cells. *Metabolism*, 53(1), 84-88.
- Hanada, T., Toshinai, K., Kajimura, N., Nara-Ashizawa, N., Tsukada, T., Hayashi, Y., . . . Nakazato, M. (2003). Anti-cachectic effect of ghrelin in nude mice bearing human melanoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 301(2), 275-279.
- Hansen, T. K., Dall, R., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., Christiansen, J. S., & Jorgensen, J. O. (2002). Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 56(2), 203-206.
- Hattori, N., Saito, T., Yagyu, T., Jiang, B. H., Kitagawa, K., & Inagaki, C. (2001). GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T cells, B cells, and neutrophils. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(9), 4284-4291.
- Heymsfield, S. B., & McManus, C. B. (1985). Tissue components of weight loss in cancer patients. A new method of study and preliminary observations. *Cancer*, 55(1 Suppl), 238-249.
- Hirsh, D., Heinrichs, C., Leenders, B., Wong, A. C. K., Cummings, D. E., & Chanoine, J. P. (2005). Ghrelin Is Suppressed by Glucagon and Does Not Mediate Glucagon-Related Growth Hormone Release. *Hormone Research in Paediatrics*, 63(3), 111-118.
- Holder, H. (2003). Nursing management of nutrition in cancer and palliative care. *Br J Nurs*, 12(11), 667-668, 670, 672-664.
- Holdstock, C., Engstrom, B. E., Ohrvall, M., Lind, L., Sundbom, M., & Karlsson, F. A. (2003). Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(7), 3177-3183.
- Horiguchi, A., Sumitomo, M., Asakuma, J., Asano, T., Zheng, R., Asano, T., . . . Hayakawa, M. (2006). Increased serum leptin levels and over expression of leptin receptors are associated with the invasion and progression of renal cell carcinoma. *J Urol*, 176(4 Pt 1), 1631-1635. doi: 10.1016/j.juro.2006.06.039
- Horsley, P., Bauer, J., & Gallagher, B. (2005). Poor nutritional status prior to peripheral blood stem cell transplantation is associated with increased length of hospital stay. *Bone Marrow Transplant*, 35(11), 1113-1116. doi: 10.1038/sj.bmt.1704963
- Hoye, R. C., Bennett, S. H., Geelhoed, G. W., & Gorschboth, C. (1972). Fluid volume and albumin kinetics occurring with major surgery. *JAMA*, 222(10), 1255-1261.
- Hruska, Lindy A., Smith, J. Michael, Hendy, Mary P., Fritz, Vicki L., & McAdams, Sheila. (2005). Continuous

-
- Insulin Infusion Reduces Infectious Complications in Diabetics Following Coronary Surgery. *Journal of Cardiac Surgery*, 20(5), 403-407. doi: 10.1111/j.1540-8191.2005.200472.x
- Huang, Q., Zhang, X., Jiang, Z. W., Liu, B. Z., Li, N., & Li, J. S. (2005). Hypoleptinemia in gastric cancer patients: relation to body fat mass, insulin, and growth hormone. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 29(4), 229-235.
- Isabel T. D. Correia, M., & Waitzberg, Dan L. (2003). The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 22(3), 235-239.
- Ishikawa, M., Nishioka, M., Hanaki, N., Kikutsuji, T., Miyauchi, T., Kashiwagi, Y., & Miki, H. (2006). Postoperative metabolic and circulatory responses in patients that express SIRS after major digestive surgery. *Hepatogastroenterology*, 53(68), 228-233.
- Jagoe, R. Thomas, Goodship, Timothy H. J., & Gibson, G. John. (2001). The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*, 71(3), 936-943. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(00\)02006-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(00)02006-3)
- Jeffery, P. L., Herington, A. C., & Chopin, L. K. (2003). The potential autocrine/paracrine roles of ghrelin and its receptor in hormone-dependent cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*, 14(2), 113-122.
- Jensen, G. L., Mirtallo, J., Compher, C., Dhaliwal, R., Forbes, A., Grijalba, R. F., . . . Waitzberg, D. (2010). Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *Clin Nutr*, 29(2), 151-153. doi: 10.1016/j.clnu.2009.11.010
- Jensen, Gordon L., Bistran, Bruce, Roubenoff, Ronenn, & Heimburger, Douglas C. (2009). Malnutrition Syndromes: A Conundrum vs Continuum. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 33(6), 710-716. doi: 10.1177/0148607109344724
- Jeon, T. Y., Lee, S., Kim, H. H., Kim, Y. J., Son, H. C., Kim, D. H., & Sim, M. S. (2004). Changes in plasma ghrelin concentration immediately after gastrectomy in patients with early gastric cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(11), 5392-5396. doi: 10.1210/jc.2004-0872
- Kaiser, Matthias J., Bauer, Jürgen M., Rämisch, Christiane, Uter, Wolfgang, Guigoz, Yves, Cederholm, Tommy, . . . for the Mini Nutritional Assessment International, Group. (2010). Frequency of Malnutrition in Older Adults: A Multinational Perspective Using the Mini Nutritional Assessment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(9), 1734-1738. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.03016.x
- Kathiresan, Anupama S Q., Brookfield, Kathleen F, Schuman, Samer I, & Lucci, Joseph A, III. (2011). Malnutrition as a predictor of poor postoperative outcomes in gynecologic cancer patients. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 284(2), 445-451. doi: 10.1007/s00404-010-1659-y
- Kathleen Mahan, Sylvia Escott-Stump. (2008). *Krause's Food and Nutrition Therapy* (12 ed.): Saunders Elsevier.
- Kelesidis, I., Kelesidis, T., & Mantzoros, C. S. (2006). Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer*, 94(9), 1221-1225. doi: 10.1038/sj.bjc.6603051
- Keller, H. H. (1993). Malnutrition in institutionalized elderly: how and why? *J Am Geriatr Soc*, 41(11), 1212-1218.
- Kheterpal, S., Tremper, K. K., Englesbe, M. J., O'Reilly, M., Shanks, A. M., Fetterman, D. M., . . . Swartz, R. D. (2007). Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology*, 107(6), 892-902. doi: 10.1097/01.anes.0000290588.29668.38
- Kim, M. S., Yoon, C. Y., Jang, P. G., Park, Y. J., Shin, C. S., Park, H. S., . . . Park, K. S. (2004). The mitogenic and antiapoptotic actions of ghrelin in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol*, 18(9), 2291-2301. doi: 10.1210/me.2003-0459
- Kim, Y. J., Kim, E. H., & Hahm, K. B. (2012). Oxidative stress in inflammation-based gastrointestinal tract diseases: challenges and opportunities. *J Gastroenterol Hepatol*, 27(6), 1004-1010. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07108.x
- Kjaerbye-Thygesen, A., Frederiksen, K., Hogdall, E. V., Glud, E., Christensen, L., Hogdall, C. K., . . . Kjaer, S. K. (2006). Smoking and overweight: negative prognostic factors in stage III epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15(4), 798-803. doi: 10.1158/1055-9965.epi-05-0897
- Knapp, M. L., al-Sheibani, S., Riches, P. G., Hanham, I. W., & Phillips, R. H. (1991). Hormonal factors
-

-
- associated with weight loss in patients with advanced breast cancer. *Ann Clin Biochem*, 28 (Pt 5), 480-486.
- Koea, J. B., & Shaw, J. H. (1992). The effect of tumor bulk on the metabolic response to cancer. *Ann Surg*, 215(3), 282-288.
- Konturek, S. J., Konturek, J. W., Pawlik, T., & Brzozowski, T. (2004). Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol*, 55(1 Pt 2), 137-154.
- Koukoulis, G. N., Sakka, C., Katsaros, F., Goutou, M., Tsiroma, S., Tsiapali, E., . . . Stathakis, N. (2010). High rates of obesity prevalence in adults living in central Greece: data from the ARGOS study. *Hormones (Athens)*, 9(3), 253-262.
- Kragelund, E. (1959). Renal function after major surgery assessed on the basis of the 24-hour creatinine clearance. *Acta Chir Scand*, 117, 416-426.
- Laky, B., Janda, M., Kondalsamy-Chennakesavan, S., Cleghorn, G., & Obermair, A. (2010). Pretreatment malnutrition and quality of life - association with prolonged length of hospital stay among patients with gynecological cancer: a cohort study. *BMC Cancer*, 10, 232. doi: 10.1186/1471-2407-10-232
- Langenberg, Claudia, Bergstrom, Jaclyn, Laughlin, Gail A., & Barrett-Connor, Elizabeth. (2005). Ghrelin, Adiponectin, and Leptin Do Not Predict Long-term Changes in Weight and Body Mass Index in Older Adults: Longitudinal Analysis of the Rancho Bernardo Cohort. *American Journal of Epidemiology*, 162(12), 1189-1197. doi: 10.1093/aje/kwi338
- Langer, C. J., Hoffman, J. P., & Ottery, F. D. (2001). Clinical significance of weight loss in cancer patients: rationale for the use of anabolic agents in the treatment of cancer-related cachexia. *Nutrition*, 17(1 Suppl), S1-20.
- Lapidus, L., Helgesson, O., Merck, C., & Bjorntorp, P. (1988). Adipose tissue distribution and female carcinomas. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Int J Obes*, 12(4), 361-368.
- Laporte, M., Villalon, L., Thibodeau, J., & Payette, H. (2001). Validity and reliability of simple nutrition screening tools adapted to the elderly population in healthcare facilities. *The journal of nutrition, health & aging*, 5(4), 292-294.
- Lee, Y. S., Challis, B. G., Thompson, D. A., Yeo, G. S., Keogh, J. M., Madonna, M. E., . . . Farooqi, I. S. (2006). A POMC variant implicates beta-melanocyte-stimulating hormone in the control of human energy balance. *Cell Metab*, 3(2), 135-140. doi: 10.1016/j.cmet.2006.01.006
- Lengyel, E. (2010). Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol*, 177(3), 1053-1064. doi: 10.2353/ajpath.2010.100105
- Lien, Y. C., Hsieh, C. C., Wu, Y. C., Hsu, H. S., Hsu, W. H., Wang, L. S., . . . Huang, B. S. (2004). Preoperative serum albumin level is a prognostic indicator for adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Gastrointest Surg*, 8(8), 1041-1048. doi: 10.1016/j.gassur.2004.09.033
- Lindsted, K. D., & Singh, P. N. (1998). Body mass and 26 y risk of mortality among men who never smoked: a re-analysis among men from the Adventist Mortality Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 22(6), 544-548.
- Liu, Y. L., Yakar, S., Otero-Corchon, V., Low, M. J., & Liu, J. L. (2002). Ghrelin gene expression is age-dependent and influenced by gender and the level of circulating IGF-I. *Mol Cell Endocrinol*, 189(1-2), 97-103.
- Lochs, H., & Dervenis, C. (2003). Malnutrition--the ignored risk factor. *Dig Dis*, 21(3), 196-197. doi: 74105
- Longo, W. E., Virgo, K. S., Johnson, F. E., Oprian, C. A., Vernava, A. M., Wade, T. P., . . . Khuri, S. F. (2000). Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. *Dis Colon Rectum*, 43(1), 83-91.
- Lorite, M. J., Thompson, M. G., Drake, J. L., Carling, G., & Tisdale, M. J. (1998). Mechanism of muscle protein degradation induced by a cancer cachectic factor. *Br J Cancer*, 78(7), 850-856.
- M Pressoir, S Desné, D Berchery, G Rossignol, B Poiree, M Meslier, S Traversier, M Vittot, M Simon, J P Gekiere, J Meuric, F Serot, M N Falewee, I Rodrigues, P Senesse, M P Vasson, F Chelle, B Maget, S Antoun and P Bachmann. (2010). Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *British Journal of Cancer*(102), 966-971.
- Maccio, A., Madeddu, C., Gramignano, G., Mulas, C., Floris, C., Sanna, E., . . . Mantovani, G. (2012). A randomized phase III clinical trial of a combined treatment for cachexia in patients with
-

-
- gynecological cancers: evaluating the impact on metabolic and inflammatory profiles and quality of life. *Gynecol Oncol*, 124(3), 417-425. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.12.435
- Macciò, Antonio, Madeddu, Clelia, Gramignano, Giulia, Mulas, Carlo, Floris, Carlo, Sanna, Eleonora, . . . Mantovani, Giovanni. (2012). A randomized phase III clinical trial of a combined treatment for cachexia in patients with gynecological cancers: Evaluating the impact on metabolic and inflammatory profiles and quality of life. *Gynecologic Oncology*, 124(3), 417-425. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.12.435>
- MacDonald, N. (2003). Is there evidence for earlier intervention in cancer-associated weight loss? *J Support Oncol*, 1(4), 279-286.
- Manson, J. E., Stampfer, M. J., Hennekens, C. H., & Willett, W. C. (1987). Body weight and longevity. A reassessment. *JAMA*, 257(3), 353-358.
- Manson, J. E., Willett, W. C., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Hunter, D. J., Hankinson, S. E., . . . Speizer, F. E. (1995). Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*, 333(11), 677-685. doi: 10.1056/nejm199509143331101
- Markman, Maurie. (2010). Nutritional Intervention in Ovarian Cancer: Failure to Appreciate the Fundamental Distinction Between a Prognostic and a Predictive Clinical Parameter. *Clinical Ovarian Cancer*, 3(1), 7-8.
- Massad, L. Stewart, Vogler, George, Herzog, Thomas J., & Mutch, David G. (1993). Correlates of Length of Stay in Gynecologic Oncology Patients Undergoing Inpatient Surgery. *Gynecologic Oncology*, 51(2), 214-218. doi: <http://dx.doi.org/10.1006/gyno.1993.1275>
- McEwen, Bruce S. (2003). Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in aging. *Metabolism*, 52, Supplement 2(0), 10-16. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0026-0495\(03\)00295-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0026-0495(03)00295-6)
- McMillan, D. C., Elahi, M. M., Sattar, N., Angerson, W. J., Johnstone, J., & McArdle, C. S. (2001). Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-specific and non-cancer survival in patients with cancer. *Nutr Cancer*, 41(1-2), 64-69. doi: 10.1080/01635581.2001.9680613
- Meguid, M. M., Mughal, M. M., Debonis, D., Meguid, V., & Terz, J. J. (1986). Influence of nutritional status on the resumption of adequate food intake in patients recovering from colorectal cancer operations. *The Surgical clinics of North America*, 66(6), 1167-1176.
- Mercadante, S. (1998). Parenteral versus enteral nutrition in cancer patients: indications and practice. *Support Care Cancer*, 6(2), 85-93.
- Michalakis, K., Williams, C. J., Mitsiades, N., Blakeman, J., Balafouta-Tselenis, S., Giannopoulos, A., & Mantzoros, C. S. (2007). Serum adiponectin concentrations and tissue expression of adiponectin receptors are reduced in patients with prostate cancer: a case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(2), 308-313. doi: 10.1158/1055-9965.epi-06-0621
- Modugno, F., Laskey, R., Smith, A. L., Andersen, C. L., Haluska, P., & Oesterreich, S. (2012). Hormone response in ovarian cancer: time to reconsider as a clinical target? *Endocr Relat Cancer*, 19(6), R255-279. doi: 10.1530/erc-12-0175
- Mu, N., Zhu, Y., Wang, Y., Zhang, H., & Xue, F. (2012). Insulin resistance: a significant risk factor of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 125(3), 751-757. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.03.032
- Muccioli, G., Pons, N., Ghe, C., Catapano, F., Granata, R., & Ghigo, E. (2004). Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol*, 498(1-3), 27-35. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.07.066
- Mueller, Charles, Compher, Charlene, Ellen, Druyan Mary, Parenteral, the American Society for, & Directors, Enteral Nutrition Board of. (2011). A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Screening, Assessment, and Intervention in Adults. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 35(1), 16-24. doi: 10.1177/0148607110389335
- Mullen, J. T., Davenport, D. L., Hutter, M. M., Hosokawa, P. W., Henderson, W. G., Khuri, S. F., & Moorman, D. W. (2008). Impact of body mass index on perioperative outcomes in patients undergoing major intra-abdominal cancer surgery. *Ann Surg Oncol*, 15(8), 2164-2172. doi: 10.1245/s10434-008-9990-2
- Murata, M., Okimura, Y., Iida, K., Matsumoto, M., Sowa, H., Kaji, H., . . . Chihara, K. (2002). Ghrelin
-

-
- modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells. *J Biol Chem*, 277(7), 5667-5674. doi: 10.1074/jbc.M103898200
- Mutlu, Ece A., & Mobarhan, Sohrab. (2000). Nutrition in the Care of the Cancer Patient. *Nutrition in Clinical Care*, 3(1), 3-23. doi: 10.1046/j.1523-5408.2000.00002.x
- Nagaya, N., Uematsu, M., Kojima, M., Date, Y., Nakazato, M., Okumura, H., . . . Kangawa, K. (2001). Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation*, 104(17), 2034-2038.
- Nieman, K. M., Romero, I. L., Van Houten, B., & Lengyel, E. (2013). Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim Biophys Acta*. doi: 10.1016/j.bbali.2013.02.010
- Nikolopoulos, D., Theocharis, S., & Kouraklis, G. (2010). Ghrelin's role on gastrointestinal tract cancer. *Surg Oncol*, 19(1), e2-e10. doi: 10.1016/j.suronc.2009.02.011
- Nitenberg, G., & Raynard, B. (2000). Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol*, 34(3), 137-168.
- Obermair, Andreas, Hagenauer, Sabine, Tamandl, Dietmar, Clayton, Rick D., Nicklin, James L., Perrin, Lewis C., . . . Crandon, Alex J. (2001). Safety and Efficacy of Low Anterior en Bloc Resection as Part of Cytoreductive Surgery for Patients with Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, 83(1), 115-120. doi: http://dx.doi.org/10.1006/gyno.2001.6353
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. (2000). *World Health Organ Tech Rep Ser*, 894, i-xii, 1-253.
- O'Brien, M. M., Gonzales, R., Shroyer, A. L., Grunwald, G. K., Daley, J., Henderson, W. G., . . . Anderson, R. J. (2002). Modest serum creatinine elevation affects adverse outcome after general surgery. *Kidney Int*, 62(2), 585-592. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00486.x
- Orr, J. W., Jr., Wilson, K., Bodiford, C., Cornwell, A., Soong, S. J., Honea, K. L., . . . Shingleton, H. M. (1985). Nutritional status of patients with untreated cervical cancer. II. Vitamin assessment. *Am J Obstet Gynecol*, 151(5), 632-635.
- Orr, J. W., Wilson, K., Bodiford, C., Cornwell, A., Soong, S. J., Honea, K. L., . . . Shingleton, H. M. (1985). Nutritional status of patients with untreated cervical cancer. I. Biochemical and immunologic assessment. *American journal of obstetrics and gynecology*, 151(5), 625-631.
- Ottery, F. D. (1994). Cancer cachexia: prevention, early diagnosis, and management. *Cancer practice*, 2(2), 123-131.
- Ottery, F. D. (1995). Supportive nutrition to prevent cachexia and improve quality of life. *Seminars in oncology*, 22(2 Suppl 3), 98-111.
- Otto, B., Cuntz, U., Fruehauf, E., Wawarta, R., Folwaczny, C., Riepl, R. L., . . . Tschop, M. (2001). Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol*, 145(5), 669-673.
- Ovesen, L., Hannibal, J., & Mortensen, E. L. (1993). The interrelationship of weight loss, dietary intake, and quality of life in ambulatory patients with cancer of the lung, breast, and ovary. *Nutr Cancer*, 19(2), 159-167. doi: 10.1080/01635589309514246
- Patel, P., & Abate, N. (2013). Body fat distribution and insulin resistance. *Nutrients*, 5(6), 2019-2027. doi: 10.3390/nu5062019
- Persson, C., Sjöden, P. O., & Glimelius, B. (1999). The Swedish version of the patient-generated subjective global assessment of nutritional status: gastrointestinal vs urological cancers. *Clinical Nutrition*, 18(2), 71-77. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0261-5614(99)80054-5
- Pichard, C., Kyle, U. G., Morabia, A., Perrier, A., Vermeulen, B., & Unger, P. (2004). Nutritional assessment: lean body mass depletion at hospital admission is associated with an increased length of stay. *Am J Clin Nutr*, 79(4), 613-618.
- Pietrobelli, A. (2005). OBESITY | Definition, Etiology and Assessment. In C. Editor-in-Chief: Benjamin (Ed.), *Encyclopedia of Human Nutrition (Second Edition)* (pp. 389-392). Oxford: Elsevier.
- Planas, M., Audivert, S., Perez-Portabella, C., Burgos, R., Puiggros, C., Casanelles, J. M., & Rossello, J. (2004). Nutritional status among adult patients admitted to an university-affiliated hospital in Spain at the time of genoma. *Clin Nutr*, 23(5), 1016-1024. doi: 10.1016/j.clnu.2004.01.003
- Plata-Salamán, Carlos R. (2000). Central nervous system mechanisms contributing to the cachexia-anorexia syndrome. *Nutrition*, 16(10), 1009-1012. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007(00)00413-5
-

-
- Poirier, P., Giles, T. D., Bray, G. A., Hong, Y., Stern, J. S., Pi-Sunyer, F. X., & Eckel, R. H. (2006). Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, *113*(6), 898-918. doi: 10.1161/circulationaha.106.171016
- Pouliot, M. C., Despres, J. P., Lemieux, S., Moorjani, S., Bouchard, C., Tremblay, A., . . . Lupien, P. J. (1994). Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*, *73*(7), 460-468.
- Prado, C. M., Lieffers, J. R., McCargar, L. J., Reiman, T., Sawyer, M. B., Martin, L., & Baracos, V. E. (2008). Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*, *9*(7), 629-635. doi: 10.1016/s1470-2045(08)70153-0
- Ravasco, Paula, Monteiro-Grillo, Isabel, Vidal, Pedro Marques, & Camilo, Maria Ermelinda. (2005). Dietary Counseling Improves Patient Outcomes: A Prospective, Randomized, Controlled Trial in Colorectal Cancer Patients Undergoing Radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, *23*(7), 1431-1438. doi: 10.1200/jco.2005.02.054
- Reeves, G. K., Pirie, K., Beral, V., Green, J., Spencer, E., & Bull, D. (2007). Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*, *335*(7630), 1134. doi: 10.1136/bmj.39367.495995.AE
- Reid, M. B. (2005). Response of the ubiquitin-proteasome pathway to changes in muscle activity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *288*(6), R1423-1431. doi: 10.1152/ajpregu.00545.2004
- Reimer, M. K., Pacini, G., & Ahren, B. (2003). Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the mouse. *Endocrinology*, *144*(3), 916-921.
- Reinehr, T., de Sousa, G., & Roth, C. L. (2008). Obestatin and ghrelin levels in obese children and adolescents before and after reduction of overweight. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *68*(2), 304-310. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03042.x
- Renehan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F., & Zwahlen, M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, *371*(9612), 569-578. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60269-x
- Rey-Ferro, M., Castaño, R., Orozco, O., Serna, A., & Moreno, A. (1997). Nutritional and immunologic evaluation of patients with gastric cancer before and after surgery. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, *13*(10), 878-881.
- Rickard, Karyl A., Detamore, Catherine M., Coates, Thomas D., Grosfeld, Jay L., Weetman, Robert M., White, Nancy Matchett, . . . Baehner, Robert L. (1983). Effect of nutrition staging on treatment delays and outcome in stage IV neuroblastoma. *Cancer*, *52*(4), 587-598. doi: 10.1002/1097-0142(19830815)52:4<587::AID-CNCR2820520402>3.0.CO;2-T
- Rigamonti, A. E., Pincelli, A. I., Corra, B., Viarengo, R., Bonomo, S. M., Galimberti, D., . . . Muller, E. E. (2002). Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: comparison with anorexic and obese patients. *J Endocrinol*, *175*(1), R1-5.
- Rivadeneira, D. E., Evoy, D., Fahey, T. J., 3rd, Lieberman, M. D., & Daly, J. M. (1998). Nutritional support of the cancer patient. *CA Cancer J Clin*, *48*(2), 69-80.
- Roberts, D. L., Dive, C., & Renehan, A. G. (2010). Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med*, *61*, 301-316. doi: 10.1146/annurev.med.080708.082713
- Robinson, G, Goldstein, M, & Levine, GM. (1987). Impact of nutritional status on DRG length of stay. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, *11*(1), 49-51. doi: 10.1177/014860718701100149
- Robinson, S. C., & Coussens, L. M. (2005). Soluble mediators of inflammation during tumor development. *Adv Cancer Res*, *93*, 159-187. doi: 10.1016/s0065-230x(05)93005-4
- Rock, Cheryl L., & Demark-Wahnefried, Wendy. (2002). Nutrition and Survival After the Diagnosis of Breast Cancer: A Review of the Evidence. *Journal of Clinical Oncology*, *20*(15), 3302-3316. doi: 10.1200/jco.2002.03.008
- Rodriguez, C., Calle, E. E., Fakhrabadi-Shokoohi, D., Jacobs, E. J., & Thun, M. J. (2002). Body mass index, height, and the risk of ovarian cancer mortality in a prospective cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *11*(9), 822-828.
-

-
- Rofe, A. M., Bourgeois, C. S., Coyle, P., Taylor, A., & Abdi, E. A. (1994). Altered insulin response to glucose in weight-losing cancer patients. *Anticancer research*, *14*(2B), 647-650.
- Ross, P. J., Ashley, S., Norton, A., Priest, K., Waters, J. S., Eisen, T., . . . O'Brien, M. E. (2004). Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer*, *90*(10), 1905-1911. doi: 10.1038/sj.bjc.6601781
- Rothschild, M. A., Oratz, M., & Schreiber, S. S. (1972). Albumin synthesis (second of two parts). *N Engl J Med*, *286*(15), 816-821. doi: 10.1056/nejm197204132861505
- Russell, S. T., & Tisdale, M. J. (2002). Effect of a tumour-derived lipid-mobilising factor on glucose and lipid metabolism in vivo. *Br J Cancer*, *87*(5), 580-584. doi: 10.1038/sj.bjc.6600493
- Ryan, M., White, K., Roydhouse, J. K., & Fethney, J. (2012). A description of the nutritional status and quality of life of Australian gynaecological cancer patients over time. *Eur J Oncol Nurs*, *16*(5), 453-459. doi: 10.1016/j.ejon.2011.10.007
- Sacks, G. S., Dearman, K., Replogle, W. H., Cora, V. L., Meeks, M., & Canada, T. (2000). Use of subjective global assessment to identify nutrition-associated complications and death in geriatric long-term care facility residents. *J Am Coll Nutr*, *19*(5), 570-577.
- Samani, A. A., Yakar, S., LeRoith, D., & Brodt, P. (2007). The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. *Endocr Rev*, *28*(1), 20-47. doi: 10.1210/er.2006-0001
- Sankaranarayanan, R., & Ferlay, J. (2006). Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, *20*(2), 207-225.
- Santarpia, Lidia, Contaldo, Franco, & Pasanisi, Fabrizio. (2011). Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, *2*(1), 27-35. doi: 10.1007/s13539-011-0022-x
- SANTOSO, JOSEPH T., CANADA, TODD, LATSON, BERNADETTE, ALLADI, KALYANI, LUCCHI, JOSEPH A. III, & COLEMAN, ROBERT L. (2000). Prognostic Nutritional Index in Relation to Hospital Stay in Women With Gynecologic Cancer. *Obstetrics & Gynecology*, *95*(6, Part 1), 844-846.
- Schneider, Stéphane M., Al-Jaouni, Rima, Caruba, Céline, Giudicelli, Jean, Arab, Kamel, Suavet, Florence, . . . Hébuterne, Xavier. (2008). Effects of age, malnutrition and refeeding on the expression and secretion of ghrelin. *Clinical Nutrition*, *27*(5), 724-731. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2008.07.006>
- Serra-Prat, Mateu, Palomera, Elisabet, Roca, Maria, Puig-Domingo, Manel, & The Mataró Ageing Study, Group. (2010). Long-term effect of ghrelin on nutritional status and functional capacity in the elderly: a population-based cohort study. *Clinical Endocrinology*, *73*(1), 41-47. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03730.x
- Shah, Baiju R., & Hux, Janet E. (2003). Quantifying the Risk of Infectious Diseases for People With Diabetes. *Diabetes Care*, *26*(2), 510-513. doi: 10.2337/diacare.26.2.510
- Shaw-Stiffel, T. A., Zarny, L. A., Pleban, W. E., Rosman, D. D., Rudolph, R. A., & Bernstein, L. H. (1993). Effect of nutrition status and other factors on length of hospital stay after major gastrointestinal surgery. *Nutrition*, *9*(2), 140-145.
- Shilling, Ashley M., & Raphael, Jacob. (2008). Diabetes, Hyperglycemia, and Infections. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, *22*(3), 519-535. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2008.06.005>
- Shils, M. E. (1979). Principles of nutritional therapy. *Cancer*, *43*(5 Suppl), 2093-2102.
- Shimizu, Y., Nagaya, N., Isobe, T., Imazu, M., Okumura, H., Hosoda, H., . . . Kohno, N. (2003). Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res*, *9*(2), 774-778.
- Singh, P. N., Lindsted, K. D., & Fraser, G. E. (1999). Body weight and mortality among adults who never smoked. *Am J Epidemiol*, *150*(11), 1152-1164.
- Siri, W. E. (1993). Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. *Nutrition*, *9*(5), 480-491; discussion 480, 492.
- Skipworth, Richard J. E., Stewart, Grant D., Dejong, Cornelis H. C., Preston, Tom, & Fearon, Kenneth C. H. (2007). Pathophysiology of cancer cachexia: Much more than host-tumour interaction? *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, *26*(6), 667-676.
- Skirnisdottir, I., & Sorbe, B. (2008). Prognostic impact of body mass index and effect of overweight and obesity on surgical and adjuvant treatment in early-stage epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, *18*(2), 345-351. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.01013.x
-

-
- Soeters, Peter B., Reijnen, Petronella L. M., van Bokhorst-de van der Schueren, Marian A. E., Schols, Jos M. G. A., Halfens, Ruud J. G., Meijers, Judith M. M., & van Gemert, Wim G. (2008). A rational approach to nutritional assessment. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 27(5), 706-716.
- Somasundar, P., McFadden, D. W., Hileman, S. M., & Vona-Davis, L. (2004). Leptin is a growth factor in cancer. *J Surg Res*, 116(2), 337-349. doi: 10.1016/j.jss.2003.09.004
- Spirtos, N. M., & Ballon, S. C. (1988). Needle catheter jejunostomy: a controlled, prospective, randomized trial in patients with gynecologic malignancy. *Am J Obstet Gynecol*, 158(6 Pt 1), 1285-1290.
- Staal-van den Brekel, A. J., Dentener, M. A., Schols, A. M., Buurman, W. A., & Wouters, E. F. (1995). Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol*, 13(10), 2600-2605.
- Strassmann, G., & Kambayashi, T. (1995). Inhibition of experimental cancer cachexia by anti-cytokine and anti-cytokine-receptor therapy. *Cytokines Mol Ther*, 1(2), 107-113.
- Sturm, Kerstin, MacIntosh, Caroline G., Parker, Barbara A., Wishart, Judith, Horowitz, Michael, & Chapman, Ian M. (2003). Appetite, Food Intake, and Plasma Concentrations of Cholecystokinin, Ghrelin, and Other Gastrointestinal Hormones in Undernourished Older Women and Well-Nourished Young and Older Women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(8), 3747-3755. doi: 10.1210/jc.2002-021656
- Swenne, C. L., Lindholm, C., Borowiec, J., Schnell, A. E., & Carlsson, M. (2005). Peri-operative glucose control and development of surgical wound infections in patients undergoing coronary artery bypass graft. *J Hosp Infect*, 61(3), 201-212. doi: 10.1016/j.jhin.2005.02.015
- Tacke, F., Brabant, G., Kruck, E., Horn, R., Schoffski, P., Hecker, H., . . . Trautwein, C. (2003). Ghrelin in chronic liver disease. *J Hepatol*, 38(4), 447-454.
- Taubes, G. (1995). Epidemiology faces its limits. *Science*, 269(5221), 164-169.
- Tchekmedyan, N. S. (1993). Clinical approaches to nutritional support in cancer. *Curr Opin Oncol*, 5(4), 633-638.
- Terada, K. Y., Christen, C., & Roberts, J. A. (1988). Parenteral nutrition in gynecology. *J Reprod Med*, 33(12), 957-960.
- Thomas P. Stricker, Vinay Kumar. (2007). Neoplasia. In Robbins (Ed.), *Basic Pathology* (8 ed., pp. 187-241).
- Tisdale, M. J. (2003). Pathogenesis of cancer cachexia. *J Support Oncol*, 1(3), 159-168.
- Tornberg, S. A., & Carstensen, J. M. (1994). Relationship between Quetelet's index and cancer of breast and female genital tract in 47,000 women followed for 25 years. *Br J Cancer*, 69(2), 358-361.
- Tschop, M., Weyer, C., Tataranni, P. A., Devanarayan, V., Ravussin, E., & Heiman, M. L. (2001). Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, 50(4), 707-709.
- Tunca, J. C. (1983). Nutritional evaluation of gynecologic cancer patients during initial diagnosis of their disease. *American journal of obstetrics and gynecology*, 147(8), 893-896.
- Uddin, S., Bu, R., Ahmed, M., Abubaker, J., Al-Dayel, F., Bavi, P., & Al-Kuraya, K. S. (2009). Overexpression of leptin receptor predicts an unfavorable outcome in Middle Eastern ovarian cancer. *Mol Cancer*, 8, 74. doi: 10.1186/1476-4598-8-74
- Ulander, K., Jeppsson, B., & Grahn, G. (1998). Postoperative energy intake in patients after colorectal cancer surgery. *Scand J Caring Sci*, 12(3), 131-138.
- Vainio, H., & Bianchini, F. (2001). Evaluation of cancer-preventive agents and strategies a new program at the International Agency for Research on Cancer. *Ann N Y Acad Sci*, 952, 177-180.
- van Bokhorst-de van der Schueren, M. A., van Leeuwen, P. A., Sauerwein, H. P., Kuik, D. J., Snow, G. B., & Quak, J. J. (1997). Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck*, 19(5), 419-425.
- Van Cutsem, E., & Arends, J. (2005). The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs*, 9 Suppl 2, S51-63. doi: 10.1016/j.ejon.2005.09.007
- Van den Berghe, Greet, Wouters, Pieter, Weekers, Frank, Verwaest, Charles, Bruyninckx, Frans, Schetz, Miet, . . . Bouillon, Roger. (2001). Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*, 345(19), 1359-1367. doi: doi:10.1056/NEJMoa011300
- van Kruijsdijk, R. C., van der Wall, E., & Visseren, F. L. (2009). Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(10), 2569-2578. doi: 10.1158/1055-9965.epi-09-0372
- van Venrooij, Lenny M. W., van Leeuwen, Paul A. M., Hopmans, Wendy, Borgmeijer-Hoelen, Mieke M. M.
-

-
- J., de Vos, Rien, & De Mol, Bas A. J. M. (2011). Accuracy of Quick and Easy Undernutrition Screening Tools—Short Nutritional Assessment Questionnaire, Malnutrition Universal Screening Tool, and Modified Malnutrition Universal Screening Tool—in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Journal of the American Dietetic Association, 111*(12), 1924-1930. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2011.09.009>
- Visschers, Ruben G. J., Damink, Steven W. M. Olde, Winkens, Bjorn, Soeters, Peter B., & Gemert, Wim G. (2008). Treatment Strategies in 135 Consecutive Patients with Enterocutaneous Fistulas. *World Journal of Surgery, 32*(3), 445-453. doi: 10.1007/s00268-007-9371-1
- Volante, M., Allia, E., Fulcheri, E., Cassoni, P., Ghigo, E., Muccioli, G., & Papotti, M. (2003). Ghrelin in fetal thyroid and follicular tumors and cell lines: expression and effects on tumor growth. *Am J Pathol, 162*(2), 645-654. doi: 10.1016/s0002-9440(10)63858-8
- von Meyenfeldt, Maarten. (2005). Cancer-associated malnutrition: An introduction. *European Journal of Oncology Nursing, 9, Supplement 2*(0), S35-S38. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejon.2005.09.001>
- Walter, Andrew J., Magtibay, Paul M., Morse, Abraham N., Hammer, Robert A., Hentz, Joseph G., & Magrina, Javier F. (2002). Perioperative changes in serum creatinine after gynecologic surgery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, 186*(6), 1315-1319. doi: <http://dx.doi.org/10.1067/mob.2002.122440>
- Wang, F., Dupuis, J. Y., Nathan, H., & Williams, K. (2003). An analysis of the association between preoperative renal dysfunction and outcome in cardiac surgery: estimated creatinine clearance or plasma creatinine level as measures of renal function. *Chest, 124*(5), 1852-1862.
- WCRF, World Research Fund. (2007). *Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective* (A. I. f. C. Research Ed. 2 ed.). Washington, USA.
- White, Jane V., Guenter, Peggy, Jensen, Gordon, Malone, Ainsley, Schofield, Marsha, Group, Academy Malnutrition Work, . . . Directors, and the A.S.P.E.N. Board of. (2012). Consensus Statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Characteristics Recommended for the Identification and Documentation of Adult Malnutrition (Undernutrition). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 36*(3), 275-283. doi: 10.1177/0148607112440285
- WHO. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser, 894*, i-xii, 1-253.
- Williams, M. L., Torres-Duarte, A., Brant, L. J., Bhargava, P., Marshall, J., & Wainer, I. W. (2004). The relationship between a urinary cachectic factor and weight loss in advanced cancer patients. *Cancer Invest, 22*(6), 866-870.
- Wilmore DW, Robinson MK. (1993). Metabolism and nutritional support. *Surgical Basic Science*. In H. Fischer JE, eds. St-Louis (Ed.), *Mosby-Year book* (pp. 125).
- Wilson, M. M., Thomas, D. R., Rubenstein, L. Z., Chibnall, J. T., Anderson, S., Baxi, A., . . . Morley, J. E. (2005). Appetite assessment: simple appetite questionnaire predicts weight loss in community-dwelling adults and nursing home residents. *Am J Clin Nutr, 82*(5), 1074-1081.
- Wilson, Margaret-Mary G, Thomas, David R, Rubenstein, Laurence Z, Chibnall, John T, Anderson, Stephanie, Baxi, Amy, . . . Morley, John E. (2005). Appetite assessment: simple appetite questionnaire predicts weight loss in community-dwelling adults and nursing home residents. *The American Journal of Clinical Nutrition, 82*(5), 1074-1081.
- Windsor, John A., & Hill, Graham L. (1988). PROTEIN DEPLETION AND SURGICAL RISK. *Australian and New Zealand Journal of Surgery, 58*(9), 711-715. doi: 10.1111/j.1445-2197.1988.tb01101.x
- Wortley, K. E., del Rincon, J. P., Murray, J. D., Garcia, K., Iida, K., Thorner, M. O., & Sleeman, M. W. (2005). Absence of ghrelin protects against early-onset obesity. *J Clin Invest, 115*(12), 3573-3578. doi: 10.1172/jci26003
- Wren, A. M., Seal, L. J., Cohen, M. A., Brynes, A. E., Frost, G. S., Murphy, K. G., . . . Bloom, S. R. (2001). Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab, 86*(12), 5992.
- Wyke, S. M., & Tisdale, M. J. (2005). NF-kappaB mediates proteolysis-inducing factor induced protein degradation and expression of the ubiquitin-proteasome system in skeletal muscle. *Br J Cancer, 92*(4), 711-721. doi: 10.1038/sj.bjc.6602402
-

-
- Yoshimoto, A., Mori, K., Sugawara, A., Mukoyama, M., Yahata, K., Suganami, T., . . . Nakao, K. (2002). Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol*, *13*(11), 2748-2752.
- Young, G. A., & Hill, G. L. (1978). Assessment of protein-calorie malnutrition in surgical patients from plasma proteins and anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr*, *31*(3), 429-435.
- Zeiderman, M. R., & McMahon, M. J. (1989). The role of objective measurement of skeletal muscle function in the pre-operative patient. *Clinical Nutrition*, *8*(3), 161-166. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0261-5614\(89\)90066-6](http://dx.doi.org/10.1016/0261-5614(89)90066-6)
- Ziech, D., Franco, R., Pappa, A., & Panayiotidis, M. I. (2011). Reactive oxygen species (ROS)--induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis. *Mutat Res*, *711*(1-2), 167-173. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.02.015
- Zigman, J. M., Nakano, Y., Coppari, R., Balthasar, N., Marcus, J. N., Lee, C. E., . . . Elmquist, J. K. (2005). Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity. *J Clin Invest*, *115*(12), 3564-3572. doi: 10.1172/jci26002
- Zorlini, R., Akemi Abe Cairo, A., & Salete Costa Gurgel, M. (2008). Nutritional status of patients with gynecologic and breast cancer. *Nutr Hosp*, *23*(6), 577-583.
- Zorrilla, E. P., Iwasaki, S., Moss, J. A., Chang, J., Otsuji, J., Inoue, K., . . . Janda, K. D. (2006). Vaccination against weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *103*(35), 13226-13231. doi: 10.1073/pnas.0605376103