

Procjena nutritivnog statusa kod oboljelih od kolorektalnog karcinoma

Jerak, Božica

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:051069>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PREHRAMBENO-BIOTEHNOLOŠKI FAKULTET

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, studeni 2023.

Božica Jerak

**PROCJENA NUTRITIVNOG
STATUSA KOD OBOLJELIH OD
KOLOREKTALNOG KARCINOMA**

Rad je izrađen pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Martine Bituh (Prehrambeno-biotehnološki fakultet), u Kliničkoj bolnici Dubrava pod komentorstvom dr. sc. Irene Martinis, znan. sur. te uz pomoć Mirne Šporčići, mag. ing.

ZAHVALA

Prije svega, zahvaljujem mentorici izv.prof.dr.sc. Martini Bituh na ukazanom povjerenju, povećanom trudu i vremenu koje je uložila u nastanak ovog diplomskog rada, kroz svoje stručne savjete i znanje.

Također zahvaljujem komentorici dr.sc. Ireni Martinis na suradnji i pomoći tijekom vremena provedenog u KB Dubrava.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Diplomski rad

Sveučilište u Zagrebu

Prehrambeno-biotehnološki fakultet

Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda

Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti

Znanstveno polje: Nutricionizam

Diplomski sveučilišni studij: Nutricionizam

PROCJENA NUTRITIVNOG STATUSA KOD OBOLJELIH OD KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Božica Jerak, univ. bacc. nutr. 0058212972

Sažetak: Pacijenti s kolorektalnim karcinomom u usporedbi s drugim vrstama malignih tumora imaju jednu od najviših stopa malnutricije što negativno utječe na ishode liječenja. Cilj ovog rada bio je procijeniti nutritivni status pacijenata s kolorektalnim karcinomom i utvrditi postoji li povezanost s omjerom izvanstanične vode i ukupne tjelesne vode (*ECW/TBW*) u trenutku postavljanja dijagnoze. U istraživanje je ukupno bilo uključeno 104 pacijenta oboljelih od kolorektalnog karcinoma kojima je neposredno nakon postavljanja dijagnoze određen nutritivni status NRS 2002 upitnikom, određeni biokemijski parametri te izmjeren sastav tijela bioelektičnom impedancijom. U trenutku postavljanja dijagnoze 24 % ispitanika ima povećani rizik od malnutricije, čak 53 % ispitanika ima snižene vrijednosti željeza, a 35 % albumina. Prema rezultatima istraživanja pacijenti s nižim omjerom *ECW/TBW* bili su mlađi i imali su značajno veći fazni kut (*PhA*), sarkopenijski indeks (*SMI*) te serumski albumin i hemoglobin u odnosu na pacijente s višim omjerom *ECW/TBW*. Omjer *ECW/TBW* može biti koristan pokazatelj nutritivnog statusa u osoba s kolorektalnim karcinomom.

Ključne riječi: kolorektalni karcinom, malnutricija, omjer izvanstanične i ukupne tjelesne vode

Rad sadrži: 55 stranica, 9 slika, 10 tablica, 107 literaturnih navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u: Knjižnica Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta, Kačićeva 23, Zagreb

Mentor: izv. prof. dr. sc. Martina Bituh

Komentor: dr. sc. Irena Martinis, znan. sur., KB Dubrava

Pomoć pri izradi: Mirna Šporčić, mag. ing., KB Dubrava

Stručno povjerenstvo za ocjenu i obranu:

1. prof. dr. sc. Ines Panjkota Krbavčić (predsjednik)
2. izv. prof. dr. sc. Martina Bituh (mentor)
3. dr. sc. Irena Martinis, znan. sur. (član)
4. izv. prof. dr. sc. Irena Keser (zamjenski član)

Datum obrane: 10. studenog 2023.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Graduate Thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
Department of Food Quality Control
Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

Graduate university study programme: Nutrition

ASSESSMENT OF NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

Božica Jerak, univ. bacc. nutr. 0058212972

Abstract: Compared to other types of malignant tumors, patients with colorectal cancer have one of the highest rates of malnutrition, which negatively affects treatment outcomes. This work aimed to evaluate the nutritional status of patients with colorectal cancer and determine whether there is an association with the extracellular to total body ratio (ECW/TBW) at the time of diagnosis. A total of 104 patients with colorectal cancer were included in the study, whose nutritional status was determined by the NRS 2002 questionnaire immediately after diagnosis, biochemical parameters were determined and body composition was measured by bioelectric impedance. At the time of diagnosis, 24 % of the subjects had an increased risk of malnutrition, as many as 53 % of subjects had decreased iron values, and 35 % of albumin. According to the research results, the group of patients with a lower ECW/TBW ratio was younger and had significantly higher phase angle (PhA), skeletal muscle index (SMI), serum albumin, and hemoglobin than the group with a higher ECW/TBW ratio. ECW/TBW ratio may be a useful indicator of nutritional status in people with colorectal cancer.

Keywords: *colorectal cancer, malnutrition, extracellular to total body water ratio*

Thesis contains: 55 pages, 9 figures, 10 tables, 107 references

Original in: Croatian

Graduate Thesis in printed and electronic (pdf format) form is deposited in: The Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23, Zagreb.

Mentor: Martina, Bituh, PhD, Associate professor

Co-mentor: Irena, Martinis, Research Associate, Dubrava University Hospital

Technical support and assistance: Mirna, Šporčić, MSc

Reviewers:

1. Ines, Panjkota Krbavčić, PhD, Full professor (president)
2. Martina, Bituh, PhD, Associate professor (mentor)
3. Irena, Martinis, PhD, Research Associate (member)
4. Irena, Keser, PhD, Associate professor (substitute)

Thesis defended: October 10th, 2023

| | |
|--|-----------|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 2. TEORIJSKI DIO | 2 |
| 2.1. KOLOREKTALNI KARCINOM | 2 |
| 2.1.1. EPIDEMIOLOGIJA..... | 2 |
| 2.1.2. RIZIČNI ČIMBENICI | 2 |
| 2.1.3. PREVENTIVNI ČIMBENICI | 4 |
| 2.1.4. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA | 4 |
| 2.1.5. KLINIČKA SLIKA..... | 5 |
| 2.1.6. DIJAGNOSTIKA..... | 5 |
| 2.1.7. LIJEČENJE..... | 6 |
| 2.2. PERIOPERATIVNA MALNUTRICIJA..... | 6 |
| 2.3. PROCJENA NUTRITIVNOG STATUSA | 8 |
| 2.3.1. NRS 2002..... | 8 |
| 2.3.2. SERUMSKI ALBUMIN..... | 9 |
| 2.4. ERAS PROTOKOL | 9 |
| 2.5. SARC – F | 10 |
| 2.6. ANALIZA BIOELEKTIČNE IMPEDANCIJE | 11 |
| 3. EKSPERIMENTALNI DIO | 13 |
| 3.1. ISPITANICI..... | 13 |
| 3.2. METODE | 13 |
| 3.2.1. ANTROPOMETRIJSKE METODE..... | 13 |
| 3.2.2. BIOKEMIJSKE METODE..... | 14 |
| 3.2.3. NRS 2002..... | 15 |
| 3.2.4. SARC-F..... | 15 |
| 3.3. OBRADA PODATAKA | 16 |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA | 17 |
| 4.1. OPĆE I ANTROPOMETRIJSKE KARAKTERISTIKE..... | 17 |
| 4.2. BIOKEMIJSKI PARAMETRI..... | 22 |
| 4.2.1. REFERENTNE VRIJEDNOSTI | 24 |
| 4.3. NRS 2002 I SARC-F | 30 |
| 4.4. OMJER IZVANSTANIČNE I UNUTARSTANIČNE VODE | 33 |
| 4.4.1. KORELACIJE ANTROPOMETRIJSKIH I BIOKEMIJSKIH PARAMETARA S OMJEROM ECW/TBW | 38 |

| | |
|---------------------------|-----------|
| 5. ZAKLJUČCI..... | 41 |
| 6. LITERATURA..... | 42 |

1. UVOD

Kolorektalni karcinom je treći najčešći rak u svijetu, čini približno 10 % svih slučajeva raka (WHO, 2023). Drugi je vodeći uzrok smrti povezanih s rakom u svijetu, nakon raka pluća (Wimmer i Glaus, 2022). Predstavlja značajan globalni teret u smislu svojih komplikacija, smrtnosti, nuspojava liječenja, korištenja zdravstvene skrbi i medicinskih troškova (Wong i sur., 2021). Uočene su velike geografske varijacije u incidenciji i stopama smrtnosti (Arnold i sur., 2017). Prepoznato je da se najznačajniji porast incidencije i mortaliteta od kolorektalnog karcinoma događa u zemljama sa srednjim i visokim indeksom ljudskog razvoja koje prihvaćaju "zapadnjački" način života (Arnold i sur., 2017). Očekuje se da će se do 2040. globalno opterećenje kolorektalnog karcinoma povećati na 3,2 milijuna novih slučajeva godišnje (povećanje od 63 %) i 1,6 milijuna smrtnih slučajeva godišnje (povećanje od 73 %) (WHO, 2023).

Sami maligni tumori i povezani tretmani liječenja utječu na prehrambeni status pacijenata (Gupta i sur., 2021). Malnutricija povezana s rakom izravno utječe na rezultate antitumorske terapije, povećava nuspojave vezane uz liječenje, smanjuje kvalitetu života i ozbiljno pogoršava prognozu (Gupta i sur., 2021). Procjena stanja uhranjenosti i pravovremena korekcija malnutricije ključni su prilikom pružanja skrbi pacijentima oboljelima od raka (Yang i sur., 2020).

Mjerenje sastava tijela često se koristi u kliničkoj praksi za procjenu i praćenje prehrane (Yang i sur., 2020). Analiza bioelektrične impedancije (BIA), koja koristi vodljivost tjelesnih intracelularnih i izvanstaničnih tekućina za odgovor na funkcije stanica i tkiva, postupno je postala naširoko korištena u kliničkoj praksi zbog svoje neinvazivnosti, praktičnosti i niske cijene (Zheng i sur., 2022). Utvrđeno je da je omjer izvanstanične vode i ukupne tjelesne vode (engl. *Extracellular Water to Total Body Water ratio, ECW/TBW*) mjeren BIA-om povezan s prognozom mnogih bolesti, no stvarnu vrijednost njegove primjene za osobe s rakom tek treba dodatno istražiti (Zheng i sur., 2022).

Cilj rada bio je, procijeniti nutritivni status pacijenata oboljelih od kolorektalnog karcinoma u trenutku postavljanja dijagnoze te utvrditi postoji li povezanost antropometrijskih i biokemijih parametara s omjerom ECW/TBW.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. KOLOREKTALNI KARCINOM

2.1.1 EPIDEMIOLOGIJA

Kolorektalni karcinom je treći najčešći karcinom kod muškaraca i drugi najčešći karcinom kod žena (Sawicki i sur., 2021). Procjenjuje se da se u 2020. u svijetu zabilježeno više od 1,9 milijuna novih slučajeva i više od 930 000 smrtnih slučajeva uzrokovanih kolorektalnim karcinomom, a učestalost je u stalnom porastu (WHO, 2023).

Epidemiologija kolorektalnog karcinoma značajno varira između različitih regija u svijetu, kao i između različitih dobnih, spolnih i rasnih skupina (Baidoun i sur., 2021). Učestalost je niska u dobi mlađoj od 50 godina, ali snažno raste s godinama (Brenner i sur., 2014). Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća zabilježena je povećana učestalost kolorektalnog karcinoma u osoba mlađih od 50 godina te je u stalnom porastu (Patel i Ahnen, 2018).

Najveća incidencija zabilježena je u najrazvijenijim zemljama Europe, Sjeverne Amerike i Oceanije, dok je najniža incidencija zabilježena u zemljama južne i središnje Azije i Afrike (Brenner i sur., 2014).

Uz kontinuirano povećanje stopa oboljenja u zemljama u razvoju, predviđa se da će učestalost kolorektalnog karcinoma u cijelom svijetu porasti na 2,5 milijuna novih slučajeva do 2035. godine. Trendovi smanjenja obično se vide samo u visoko razvijenim zemljama što se prvenstveno pripisuje nacionalnim programima probira i sve većem prihvaćanju kolonoskopije općenito te promjenama prehrambenih navika i načina života (Dekker i sur., 2019).

U Republici Hrvatskoj 2020. godine identificirano je 26 092 osoba novooboljelih od karcinoma, od kojih je 3 706 imalo kolorektalni karcinom. Njih 2 230 bili su muškarci, a 1 476 žene (IARC, 2020).

2.1.2. RIZIČNI ČIMBENICI

Etiologija kolorektalnih neoplazmi nije u potpunosti objašnjena te su neposredni uzroci još uvijek nepoznati, no dugogodišnja istraživanja su omogućila poznavanje mnogih čimbenika rizika (Lewandowska i sur., 2022).

Dob i spol prepoznati su kao glavni čimbenici rizika za razvoj kolorektalnog karcinoma (Brenner i sur., 2014). U epidemiološkim studijama, muški spol i starija dob pokazuju snažnu

povezanost s učestalosti bolesti (Dekker i sur., 2019). Iako se karcinom javlja i kod mladih ljudi, šanse za razvoj raka se povećavaju nakon 50. godine života, a 9 od 10 osoba koje razviju karcinom starije su od 50 godina. Vrhunac incidencije javlja se nakon 70. godine života (Lewandowska i sur., 2022). Nasljedni i okolišni čimbenici rizika također igraju ulogu u razvoju kolorektalnog karcinoma, pozitivna obiteljska anamneza prisutna je u otprilike 10-20 % svih bolesnika (Dekker i sur., 2019). Ostale povezanosti s pojavom kolorektalnog karcinoma uključuju afroameričku etničku pripadnost, upalne bolesti crijeva, pretilost, sjedilački način života, konzumaciju crvenog i prerađenog mesa, uporabu duhana, uporabu alkohola, povijest zračenja abdomena, transplantaciju bubrega s upotrebom imunosupresivnih lijekova, šećernu bolest i inzulinsku rezistenciju (Thanikachalam i Khan, 2019).

Za razvoj kolorektalnog karcinoma, pretilost je identificirana kao vrlo značajan čimbenik rizika (Weimann, 2017). Epidemiološki dokazi pokazuju da je rizik od kolorektalnog karcinoma veći u pretilih ljudi za 19 % nego u onih normalne tjelesne mase, te se povećava za oko 4-10 % prilikom porasta indeksa tjelesne mase (ITM) od 2 kg/m² (Kigawa i sur., 2017). Iako precizni mehanizmi još nisu razjašnjeni, interakcija između prehrane, mikrobiote, imuniteta i upale smatra se ključnom za promicanje kolorektalnog karcinoma. Pretilost uz prehranu bogatu mastima, s malo vlakana može potaknuti promjenu mikrobiote, odnosno bakterijske raznolikosti u crijevima i djelovati kao mogući pokretač karcinogeneze (Weimann, 2017).

Kolorektalni karcinom i šećerna bolest tipa 2 imaju nekoliko zajedničkih čimbenika rizika uključujući zapadnjački obrazac prehrane, pretilost i sjedilački način života. Epidemiološke studije identificirale su šećernu bolest tipa 2 kao faktor rizika za kolorektalni karcinom. Temeljne biološke veze ovih dviju bolesti uključuju hiperinzulinemiju, hiperglikemiju, upalu izazvanu disfunkcijom masnog tkiva, poremećaj gastrointestinalnog motiliteta i oslabljen imunološki nadzor. Šećerna bolest tipa 2 također je povezana s lošijom prognozom bolesnika oboljelih od kolorektalnog karcinoma (Yu i sur., 2022).

Široko je prihvaćeno da je visoka konzumacija crvenog mesa i prerađene hrane povezana s povećanim rizikom od kolorektalnog karcinoma. Velik unos visoko prerađene hrane nedavno je povezan s kolorektalnim adenomima, posebno uznapredovalim i proksimalnim adenomima (Collado i sur., 2023). Također, veća prevalencija kolorektalnih polipa povezana je sa smanjenom konzumacijom svježije hrane i povećanom konzumacijom konzervirane hrane (Collado i sur., 2023).

2.1.3. PREVENTIVNI ČIMBENICI

Utvrđeni preventivni čimbenici uključuju tjelesnu aktivnost, korištenje hormonske nadomjesne terapije i aspirina te endoskopiju s uklanjanjem prekanceroznih lezija, za koju je zabilježeno najveće smanjenje rizika (Thanikachalam i Khan, 2019). Redovito (najmanje dvije doze tjedno) korištenje aspirina i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (engl. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) smanjuje rizik od pojave kolorektalnog karcinoma. Međutim, dugoročno korištenje aspirina i NSAID-a dovodi do rizika od velikog gastrointestinalnog krvarenja ili srčanog udara. Zbog ovih nuspojava, Američka udruga za rak ne preporučuje aspirin ili nesteroidne protuupalne lijekove općoj populaciji. Egzogen nadomjesna hormonska terapija u postmenopauzi povezana je sa smanjenim rizikom od kolorektalnog karcinoma, smrtnosti povezane s rakom i smrtnosti svih uzroka (Hossain i sur., 2022).

Svjetski fond za istraživanje raka (engl. *World Cancer Research Fund, WCRF*) i Američki institut za istraživanje raka (engl. *American Institute of Cancer Research, AICR*) navode da bi se kolorektalni karcinom mogao spriječiti kod 50 % slučajeva, mijenjajući čimbenike rizika kao što su prehrana i način života. Konzumacija cjelovitih žitarica, prehrambenih vlakana i mliječnih proizvoda smanjuje rizik od kolorektalnog karcinoma, dok zapadnjački obrazac prehrane, koju karakterizira visok unos crvenog i prerađenog mesa te masti, povećava rizik od kolorektalnog karcinoma. Neki dokazi podržavaju zaštitni učinak vitamina C, ribe i vitamina D, u smanjenju rizika od kolorektalnog karcinoma (Vernia i sur., 2021).

Utvrđeno je također da pridržavanje mediteranske dijeta korelira sa smanjenom ukupnom smrtnošću i nižim rizikom od karcinoma, osobito kolorektalnog karcinoma (Collado i sur., 2023).

2.1.4. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Slično drugim zloćudnim bolestima, uzrok kolorektalnog karcinoma ostaje nejasan te može se pojaviti bilo gdje u debelom crijevu ili rektumu. Najčešće se javlja u rektumu i sigmoidnom debelom crijevu, a može se pojaviti i u cekumu, uzlaznom, silaznom i poprečnom debelom crijevu (Li i sur., 2023). Kolorektalni karcinom obično počinje nekanceroznom proliferacijom epitelnih stanica sluznice, a nastale izrasline poznate su kao polipi i mogu postupno rasti od 10 do 20 godina prije nego što postanu kancerogene. Najčešći oblik je adenom ili polip koji je nastao iz zrnatih stanica, čija je funkcija proizvodnja sluzi koja oblaže debelo crijevo. Samo oko

10 % svih adenoma napreduje do invazivnog raka, iako se rizik od raka povećava kako polip raste. Invazivni rak koji nastaje iz takvih polipa poznat je kao adenokarcinom i čini 96 % svih kolorektalnih karcinoma (Rawla i sur., 2019).

2.1.5. KLINIČKA SLIKA

Klinička slika kolorektalnog karcinoma ovisi o mjestu i stadiju primarnog tumora (Buccafusca i sur., 2019). Pacijenti mogu imati širok raspon simptoma kao što su promjena u navici pražnjenja crijeva, opći ili lokalizirani bolovi u truhu, gubitak tjelesne mase bez drugih specifičnih uzroka, slabost, nedostatak željeza i anemija (Dekker i sur., 2019). Anemija uzrokovana nedostatkom željeza najčešći je izvanintestinalni simptom u bolesnika s kolorektalnim karcinomom. Upala povezana sa zloćudnom bolešću dovodi do funkcionalnog nedostatka željeza putem hepcidinskog puta, dok kronični gubitak krvi uzrokuje apsolutni nedostatak željeza i iscrpljivanje zaliha željeza. Procjena i liječenje prijeoperacijske anemije od velike su važnosti u bolesnika s kolorektalnim karcinomom, budući da objavljeni podaci dosljedno pokazuju da je prijeoperacijska anemija povezana s povećanom potrebom za perioperativnom transfuzijom krvi i većim postoperativnim komplikacijama (Chardalias i sur., 2023).

Pojavljuju se i simptomi koji nisu specifični, poput neobjašnjivog gubitka apetita i duboke venske tromboze (Sawicki i sur., 2021). Nasuprot tome, kolorektalni karcinom uglavnom je asimptomatska bolest dok ne dosegne uznapredovali stadij (Dekker i sur., 2019).

2.1.6. DIJAGNOSTIKA

Većina dijagnostičkih metoda probira uključuje test na okultno krvarenje, kolonoskopiju, fleksibilnu sigmoidoskopiju i digitalni rektalni pregled (Sawicki i sur., 2021).

Test na okultno krvarenje jednostavan je, jeftin i neinvazivan dijagnostički alat za otkrivanje hemoglobina u fecesu što upućuje na krvarenje iz gastrointestinalnog trakta. Ipak, test na okultno krvarenje nespecifičan je indikator kolorektalnog karcinoma jer može biti pozitivan i kod polipa većih od 1 cm (Swiderska i sur., 2014).

Endoskopija (kolonoskopija, sigmoidoskopija i rektoskopija) temelj je u dijagnostici kolorektalnog karcinoma. Omogućuje otkrivanje tumora, uzimanje uzoraka i pregled ostatka crijeva (Sawicki i sur., 2021). Sigmoidoskopijom je moguće pregledati samo donji dio crijeva i

rektum, a kolonoskopijom se analizira čitavo debelo crijevo (Swiderska i sur., 2014). Endoskopija zajedno s biopsijom za histopatološki pregled, smatra se zlatnim standardom za dijagnosticiranje kolorektalnih lezija, s obzirom na njegovu visoku dijagnostičku učinkovitost (Buccafusca i sur., 2019).

Nakon što se dijagnosticira kolorektalni karcinom, potrebno je napraviti klinički pregled (uključujući digitalni rektalni pregled), punu krvnu sliku, testove jetrene i bubrežne funkcije, serumski karcinoembrionalni antigen i kompjutoriziranu tomografiju toraksa i abdomena koja se provodi se radi utvrđivanja funkcionalnog statusa i prisutnosti metastaza (Buccafusca i sur., 2019).

U svrhu određivanja stadija koristi se klasifikacija tumor-nodus-metastaza (TNM) kojom se kolorektalni karcinom se klasificira prema lokalnoj dubini invazije (T stadij), zahvaćenosti limfnih čvorova (N stadij) i prisutnosti udaljenih metastaza (M stadij). Za određivanje stadija i proširenosti kolorektalnog karcinoma potrebno je učiniti računalnu tomografiju (CT) prsnog koša, abdomena i zdjelice te magnetsku rezonanciju (Buccafusca i sur., 2019).

2.1.7. LIJEČENJE

Dugi niz godina pacijenti oboljeli od karcinoma liječeni su kirurškim zahvatom i kemoterapijom kao početnim linijama obrane od bolesti (Hossain i sur., 2022). Napredak u patofiziološkom razumijevanju povećao je niz mogućnosti liječenja za lokalne i uznapredovale bolesti. Tretmani uključuju endoskopsku i kiruršku lokalnu eksciziju, preoperativnu radioterapiju snižavanja stupnja i sustavnu terapiju, opsežnu operaciju za lokoregionalne i metastatske bolesti, lokalne ablativne terapije za metastaze i palijativnu kemoterapiju, ciljanu terapiju i imunoterapiju. Iako su ove nove mogućnosti liječenja udvostručile ukupno preživljenje za uznapredovalu bolest na 3 godine, preživljenje je još uvijek najbolje za one s bolešću bez metastaza. Kako bolest postaje simptomatska tek u uznapredovalom stadiju, diljem svijeta provode se organizirani programi probira koji imaju za cilj povećati rano otkrivanje i smanjiti morbiditet i mortalitet od kolorektalnog karcinoma (Dekker i sur., 2019).

2.2. PERIOPERATIVNA MALNUTRICIJA

Malnutricija se smatra velikim zdravstvenim problemom koji može biti uzrokovan primarnom situacijom, kao što je siromaštvo, zbog nedostatka hrane, ili sekundarnom

situacijom, koja je posljedica bolesti. Dolazi do povećanja katabolizma proteina, koji troši rezerve proteina, mijenjajući rad različitih organa i aktivnost imunološke obrane (Serón-Arbeloa i sur., 2022).

Prema Europskom društvu za kliničku prehranu i metabolizam (engl. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN*), malnutricija se definira kao „stanje koje proizlazi iz nedostatka unosa hrane ili hranjivih tvari koje dovodi do promjene sastava tijela (smanjenje bezmasne mase) i mase tjelesnih stanica što dovodi do smanjene fizičke i mentalne funkcije i pogoršanja kliničkog ishoda bolesti”. Malnutricija prevladava u mnogim bolestima, a posebno u hospitaliziranih bolesnika, institucionaliziranih starijih bolesnika i kroničnih bolesnika. Učestalost malnutricije u hospitaliziranih bolesnika kvantificira se između 20 % i 50 %, ovisno o korištenoj dijagnostičkoj metodi (Serón-Arbeloa i sur., 2022).

Prijeoperativna malnutricija ima značajan klinički i socioekonomski značaj. Utječe na morbiditet, mortalitet, duljinu boravka u bolnici te troškove liječenja (Páramo-Zunzunegui i sur., 2020). Prijeoperativna malnutricija u bolesnika koji se podvrgavaju operaciji zbog kolorektalnog karcinoma čest je i ozbiljan problem koji utječe na postoperativni oporavak i ishode bolesnika (Gupta i sur., 2021). Bolesnici s malnutricijom imaju povećan rizik od postoperativnih komplikacija, poput infekcija i dehiscencije rane, što također utječe na ishod liječenja i kvalitetu života (Hu i sur., 2015). Također, doživljavaju značajan postoperativni gubitak tjelesne mase i češće se javljaju septički šok, kao i povećane potrebe za postoperativnom mehaničkom ventilacijom, transfuzijom krvi i povratkom u operacijsku salu. Malnutricija također može pridonijeti imunosupresiji s većom pojavom postoperativnih infekcija i upalnog odgovora. Nedostaci mikronutrijenata mogu uzrokovati povećanu upalu kod pacijenata, niže razine albumina u serumu i veće stope curenja anastomoze (Gupta i sur., 2021). Ove komplikacije mogu produljiti hospitalizaciju, povećati financijske troškove te u konačnici smanjiti stopu preživljenja. Posebno je utvrđeno da pacijenti s kolorektalnim karcinomom u usporedbi s drugim vrstama raka imaju jednu od najviših stopa malnutricije zbog lokalnih učinaka na funkciju crijeva zbog opstrukcije i malapsorpcije (Hu i sur., 2015). U oko 35 % pacijenata koji se podvrgavaju kolorektalnom kirurškom zahvatu prisutna je umjerena do teška malnutricija prije operacije (Gupta i sur., 2021). Prema podacima prethodnih istraživanjima, gotovo 20 % pacijenata s karcinomom umire zbog malnutricije, a ne zbog maligne bolesti (Karin i sur., 2020).

Provođenje potporne nutritivna intervencija u svrhu prevencije i liječenja gubitka tjelesne mase kod pacijenata oboljelih od karcinoma rezultiralo je boljim kliničkim ishodima te

pozitivnim utjecajem na kvalitetu života (Burden i sur., 2010). Posljednjih su godina standardne prehrambene formule modificirane dodatkom arginina, omega-3 masnih kiselina, glutamina i drugih komponenti, koje mogu povećati imunološke odgovore moduliranjem upalnih odgovora ili povećanjem sinteze proteina nakon operacije. Potencijalni učinci ovih imunonutrijenata uključuju smanjenje infekcija i drugih postoperativnih komplikacija (Moya i sur., 2016).

2.3. PROCJENA NUTRITIVNOG STATUSA

Sustavni pristup rješavanju problema malnutricije u bolnicama trebao bi započeti procjenom nutritivnog rizika svih pacijenata prilikom prijema, nakon čega slijedi detaljna procjena nutritivnog statusa pacijenata s najvećim rizikom. Treba provesti odgovarajuću nutritivnu intervenciju, prilagođenu individualnim potrebama pacijenata za koje je utvrđeno da imaju malnutriciju ili su pod rizikom od iste (Serón-Arbeloa i sur., 2022).

Kako bi se poboljšao nutritivni status pacijenata s kolorektalnim karcinomom, proces njegove procjene započinje probirom. Postoji mnogo alata za probir i dijagnosticiranje pacijenata s malnutricijom, a neki od njih su subjektivna globalna procjena koju procjenjuje pacijent (engl. *The patient-Generated Subjective Global Assessment, PG-SGA*), prognostički prehrambeni indeks (engl. *The Prognostic Nutrition Index, PNI*), indeks prehrambenog rizika (engl. *Nutritional risk index, NRI*), univerzalni alat za provjeru pothranjenosti (engl. *Malnutrition Universal Screening Tool, MUST*), probir prehrambenog rizika 2002. (engl. *Nutritional Risk Screening 2002, NRS-2002*), *Reilly's Nutrition Risk Score* te serumski albumin i prealbumin (Gupta i sur., 2021).

2.3.1. NRS 2002

Probir prehrambenog rizika jednostavan je alat za procjenu stanja uhranjenosti koji snažno predviđa incidenciju i ozbiljnost postoperativnih komplikacija kod kirurških pacijenata (Jia i sur., 2015). NRS 2002 uključuje nutritivnu procjenu pacijenta procjenjujući 2 glavne komponente: narušeni nutritivni status (uzimajući u obzir gubitak tjelesna mase, indeks tjelesne mase i količinu unesene hrane) i težinu bolesti. Pacijent dobiva ocjenu od 0 do 3 za status uhranjenosti, ocjenu od 0 do 3 za ozbiljnost bolesti i ocjenu prilagodbe dobi +1 ako je stariji od 70 godina, a rezultati se zatim zbrajaju. Ukupni rezultat veći od 3 ukazuje na to da je pacijent pod prehrambenim rizikom (Hersberger i sur., 2020). Preoperativni probir NRS 2002 uspješno

je predvidio postoperativne stope komplikacija i duljinu boravka u bolnici kod pacijenata s kolorektalnim karcinomom (Gupta i sur., 2021).

Pacijenti s malnutricijom imali su značajno veće stope komplikacija i dulje boravke u bolnici od onih koji nisu bili izloženi prehranbenom riziku. Prehranbeni rizik odgovarao je povećanoj infekciji rane i curenju anastomoze, međutim NRS 2002 nije mogao učinkovito predvidjeti smrt. Unatoč ovom nedostatku, NRS 2002 je jednostavan i učinkovit alat (Gupta i sur., 2021).

2.3.2. SERUMSKI ALBUMIN

Brojne su studije pokazale da albumin djeluje kao prognostički čimbenik kolorektalnog karcinoma, pri čemu niske razine serumskog albumina ukazuju na moguće loše ishode bolesnika s kolorektalnim karcinomom (Lv i sur., 2022).

Hipoalbuminemični pacijenti (serumski albumin < 35 g/L) imaju značajno više stope postoperativnog morbiditeta i mortaliteta, kao i komplikacija povezanih s ranama, plućima, mokraćnim sustavom i anastomozama u usporedbi s pacijentima s normalnim serumskim razinama albumina. Važno je napomenuti da postoji nekoliko nenutritivnih čimbenika, kao što je sustavna upala, koji utječu na koncentracije serumskog albumina i prealbumina, stoga niske razine ovih laboratorijskih markera ne moraju uvijek ukazivati na malnutriciju. Unatoč tome, utvrđeno je da su serumski albumin i prealbumin, kao objektivne i široko dostupne nutritivne procjene, jednostavni i vrijedni prognostički alati (Gupta i sur., 2021).

2.4. ERAS PROTOKOL

Poboljšani oporavak nakon operacije (engl. *Enhanced Recovery After Surgery, ERAS*) je multidisciplinarni perioperativni pristup čiji je cilj smanjiti kirurški stres i dovesti do brže rehabilitacije pacijenata. Dokazano smanjuje vrijeme oporavka i stopu postoperativnih komplikacija. Ova skrb usmjerena je na savjetovanje prije operacije, optimiziranje prehrane, minimiziranje neravnoteže elektrolita i tekućine, korištenje minimalno invazivnih pristupa i promicanje ranog kretanja i hranjenja. Počevši s prijeoperacijskim savjetovanjem, jasne informacije pacijentima prije operacije smanjuju tjeskobu, olakšavaju postoperativni oporavak i kontrolu boli te povećavaju pridržavanje plana skrbi, omogućujući raniji oporavak i otpust (Pędziwiatr i sur., 2018).

Usvajanje ERAS programa smanjuje duljinu boravka u bolnici, postoperativne komplikacije

i troškove u usporedbi s tradicionalnom skrbi. Unatoč prednostima, posebice u kolorektalnoj kirurgiji, rasprostranjenost ERAS protokola još uvijek je prilično niska i ograničena na odabrane kliničke centre (Pellegrino i sur., 2021).

2.5. SARC – F

Sarkopenija je izvorno definirana kao gubitak mišićne mase povezan s dobi (Malmstrom i sur., 2013). Kako se razumijevanje sarkopenije razvijalo, tako se razvijala i definicija sarkopenije. Europska radna grupa o sarkopeniji u starijih osoba 2 (engl. *European Working Group on Sarcopenia in Older People 2, EWGSOP 2*) opisuje sarkopeniju kao „sindrom karakteriziran progresivnim i generaliziranim gubitkom mase i snage skeletnih mišića s rizikom od nepovoljnih ishoda kao što su fizički invaliditet, loša kvaliteta života i smrt.” Studije su pokazale da odrasli sa sarkopenijom imaju 87 % veći rizik za ukupnu smrtnost u usporedbi s odraslim osobama bez sarkopenije (Aleixo i sur., 2020).

Sarkopenija se smatra fenomenom procesa starenja i prethodi nastanku slabosti (primarna sarkopenija), ali sarkopenija može biti i posljedica patogenih mehanizama te se taj poremećaj naziva sekundarnom sarkopenijom. Zabilježena je povezanost sarkopenije i brojnih loših ishoda kolorektalnog karcinoma kao što su povećana perioperativna smrtnost, postoperativna sepsa, produljena duljina boravka, povećani troškovi skrbi i tjelesna onesposobljenost. Sarkopenija također može negativno utjecati na ukupno preživljenje, preživljenje bez bolesti, preživljenje bez recidiva i preživljenje specifično za rak u bolesnika s nemetastatskim i metastatskim kolorektalnim karcinomom. Pokazalo se da su pacijenti sa sarkopenijom skloniji toksičnim učincima tijekom kemoterapije, a to zahtijeva deeskalaciju doze ili odgodu liječenja, što posljedično smanjuje učinkovitost liječenja (Vergara-Fernandez i sur., 2020).

Uпитnik SARC-F (engl. *Strength-Assistance walking-Rise from a chair-Climb stairs-Falls*) predložen je kao prvi korak za identifikaciju sarkopenije u starijih osoba od strane nedavnog konsenzusa EWGSOP 2. Ne zahtijeva nikakvu opremu i smatra se jednostavnim alatom za pronalaženje slučajeva sarkopenije u kliničkoj praksi s visokom specifičnošću, ali nižom osjetljivošću (Bahat i sur., 2021). Sastoji se od pet pitanja koja uključuju:

- 1) snagu (S)
- 2) hodanje uz pomoć (A)
- 3) ustajanje sa stolice (R)
- 4) penjanje stepenicama (C)

5) padove (F)

Bodovi se kreću od 0 do 10, pri čemu se dodjeljuje od 0 do 2 boda za svaku komponentu, a izračunava se ukupni rezultat (Nishikawa i sur., 2021). Rezultat jednak ili veći od 4 pokazatelj je sarkopenije i loših ishoda. Sposobnost brzog dijagnosticiranja sarkopenije je važna jer postoji sve više dokaza da terapijske intervencije mogu poboljšati ishode (Malmstrom i sur., 2013).

Multidisciplinarni pristup koji uključuje nutritivnu potporu (visok unos energije, visok sadržaj proteina i omega-3 masnih kiselina) i programe vježbanja, mogao bi doprinijeti očuvanju mišićne mase. Smatra se da nutritivna potpora s oralnim otopinama obogaćenim glutaminom, leucinom, metaboličkim derivatom leucina (hidroksi metilbutirat) i omega-3 masnim kiselinama (eikozapentaenska kiselina), smanjuje gubitak mišićne mase kod pacijenata s rakom (Vergara-Fernandez i sur., 2020).

2.6. ANALIZA BIOELEKTRIČNE IMPEDANCIJE

Analiza bioelektrične impedancije (engl. *Bioelectrical Impedance Analysis, BIA*) je objektivna, jednostavna za korištenje, brza, neinvazivna i ponovljiva tehnika za procjenu promjena u sastavu tijela. BIA mjeri otpor komponente tijela (R) i reaktanciju (Xc) bilježenjem pada napona u primijenjenoj struji. Reaktancija uzrokuje zaostajanje struje iza napona stvarajući fazni pomak. Taj se pomak kvantificira geometrijski kao kutna transformacija omjera reaktancije i otpora ili faznog kuta (Gupta i sur., 2008).

Uz optimalnu standardizaciju metoda, instrumenata i pripremu pojedinaca, BIA može pružiti brze, jednostavne i relativno jeftine procjene bezmasne mase (engl. *Fat Free Mass, FFM*) i ukupne vode u tijelu (engl. *Total Body Water, TBW*) u zdravih i pretilih pojedinaca. BIA instrument je prenosiv, siguran, jednostavan za korištenje, relativno niske cijene s minimalnim opterećenjem sudionika, što ga čini korisnim alatom za velika istraživanja (Kuriyan, 2018). Glavne razlike među BIA uređajima su jednadžbe predviđanja, broj taktilnih elektroda i frekvencije izmjenične struje. Točnost BIA prvenstveno ovisi o adekvatnosti hidratacije tkiva. Prilikom mjerenja pacijent može sjediti ili ležati s BIA naljepnicama zalijepljenim na desnu ruku i desno stopalo. Dob i tjelesna masa pacijenta unose se u BIA softver, a mjere tjelesne mase dostupne su unutar nekoliko sekundi na zaslonu (Aleixo i sur., 2020).

BIA je učinkovita metoda za otkrivanje sarkopenije kod odraslih osoba s rakom prije liječenja i održiva alternativa kompjuteriziranoj tomografiji, dvoenergetskoj apsorpciometriji i magnetskoj rezonanciji u kliničkoj praksi. Iako spomenute metode imaju veću točnost u

usporedbi s BIA i ostaju zlatni standard, njihova složenost provedbe i cijena smanjuju njihovu primjenjivost u onkološkoj kliničkoj praksi (Aleixo i sur., 2020).

Fazni kut (engl. *Phase Angle, PhA*) se fiziološki karakterizira kao pokazatelj cjelovitosti i vitalnosti stanične membrane, a izražava količinu i kvalitetu mekih tkiva. Veće vrijednosti faznog kuta ukazuju na veću celularnost (npr. manje vode u odnosu na staničnu masu), cjelovitost i funkciju stanične membrane, a time i zdravlje stanice. PhA je u značajnoj i pozitivnoj korelaciji s nemasnom tjelesnom masom i tjelesnom staničnom masom, ali je obrnuto povezan s omjerom izvanstanične (engl. *Extracellular Water, ECW*) i unutarstanične tekućine (engl. *Intracellular Water, ICW*) u zdravih odraslih osoba. Malnutricija povezana s bolešću karakterizirana je ranim prelaskom tekućina iz ICW u ECW prostor s povećanim omjerom ECW i ICW i popratnim smanjenjem tjelesne stanične mase, pri čemu dolazi do smanjenja PhA. Takve promjene u distribuciji tekućine povezane s bolešću odražavaju se u mjerama PhA (Lukaski i sur., 2017).

Prethodne studije su pokazale da se vrijednost PhA može koristiti za ranu procjenu malnutricije i da je ta vrijednost povezana s prognozom u bolesnika s rakom pluća, rakom dojke, rakom gušterače, rakom jajnika, kolorektalnim rakom i drugim bolestima (Shi i sur., 2022). Što su niže vrijednosti faznog kuta, to je veća težina osnovne bolesti (Nishiyama i sur., 2018). U novije vrijeme, fazni kut se koristi kao marker mišićne mase i snage (Souza i sur., 2021).

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. ISPITANICI

U istraživanje je retroaktivno bilo uključeno 104 ispitanika, od toga 65 muškaraca i 39 žena u dobi od 41 do 87 godina, oboljelih od kolorektalnog karcinoma. Nakon utvrđene dijagnoze kolorektalnog karcinoma, posjetili su Savjetovalište za prehranu Kliničke bolnice Dubrava u periodu od veljače do rujna 2023. godine. Svim pacijentima je utvrđen sastav tijela metodom bioelektrične impedancije, a vrijednosti ciljanih biokemijskih parametara uzeti su iz njihovih nalaza. Nutritivni status svakog pacijenta procijenjen je temeljem NRS 2002 upitnika, a prisutnost sakropenije SARC-F upitnikom.

3.2. METODE

3.2.1. ANTROPOMETRIJSKE METODE

Antropometrijska mjerenja proveo je nutricionist, a za vrijeme mjerenja ispitanici su bili u laganoj odjeći i bez obuće. Izmjereni antropometrijski parametri uključivali su: tjelesnu masu (TM), tjelesnu visinu (TV) te sastav tijela ispitanika. Podaci o tjelesnoj masi i tjelesnoj visini korišteni su za izračunavanje indeksa tjelesne mase (ITM), omjera tjelesne mase (izražena u kg) i tjelesne visine (izražena u m²). Klasifikacija stupnja uhranjenosti pomoću ITM prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (engl. *World Health Organisation, WHO*) prikazana je u tablici 1.

Tablica 1. Stupanj uhranjenosti s obzirom na ITM (WHO, 2010)

| STUPANJ UHRANJENOSTI | ITM (kg/m²) |
|----------------------------------|-------------------------------|
| Pothranjenost | ≤ 18,5 |
| Normalna uhranjenost | 18,5 – 24,9 |
| Prekomjerna tjelesna masa | 25,0 – 29,9 |
| Pretilost 1. stupnja | 30,0 – 34,9 |
| Pretilost 2. stupnja | 35,0 – 39,9 |
| Pretilost 3. stupnja | ≥ 40,0 |

Sastav tijela ispitanika određen je metodom bioelektrične impedancije pomoću mjernog instrumenta *TANITA MC – 780 MA*. Osim TM i ITM, ovom metodom procijenjen je i udio masne, nemasne (koštano i mišićno tkivo) i mišićne mase, ECW/TBW, ICW, TBW, viscelarnog masnog tkiva, PhA te sarkopenijski indeks (engl. *skeletal muscle index, SMI*). Također, instrument daje podatke o bazalnom metabolizmu i metaboličkoj dobi pojedinca.

3.2.2. BIOKEMIJSKE METODE

Ispitanicima je uzeta krv nakon čega je analizirana standardnim laboratorijskim metodama u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničke bolnice Dubrava. Za potrebe ovog rada prikupljeni su i promatrani sljedeći biokemijski parametri: glukoza u krvi (GUK), albumini, ukupni proteini, trigliceridi, lipoprotein male gustoće (engl. *low-density lipoprotein, LDL*), ukupni kolesterol, željezo, nezasićeni kapacitet vezanja željeza (engl. *unsaturated iron-binding capacity, UIBC*), ukupni kapacitet vezanja željeza (engl. *total iron-binding capacity, TIBC*), feritin, C-reaktivni protein (CRP) i hemoglobin. Referentne vrijednosti Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku Kliničke bolnice Dubrava prikazane su u tablici 2.

Tablica 2. Referentne vrijednosti promatranih biokemijskih parametara

| PARAMETAR | JEDINICA | REFERENTNI INTERVAL |
|--------------------------|-----------------|--|
| GUK | mmol/L | 4,4-6,4 |
| Albumini | g/L | 41-51 |
| Ukupni proteini | g/L | 66-81 Ležeći bolesnici: 60-78 |
| Trigliceridi | mmol/L | <1,7 |
| Ukupni kolesterol | mmol/L | <5 |
| LDL- kolesterol | mmol/L | Za osobe: S vrlo velikim rizikom: <1,4 S velikim rizikom: <1,8 S umjerenim rizikom: <2,6 S malim rizikom: <3,0 |
| Željezo | μmol/L | 11-32 |

Tablica 2. Referentne vrijednosti promatranih biokemijskih parametara – nastavak

| PARAMETAR | JEDINICA | REFERENTNI INTERVAL |
|-------------------|-------------------|----------------------------|
| UIBC | $\mu\text{mol/L}$ | 25-54 |
| TIBC | $\mu\text{mol/L}$ | 49-72 |
| Hemoglobin | g/L | 138-175 |
| CRP | mg/L | <5,0 Trudnice: <15,0 |
| Feritin | $\mu\text{g/L}$ | 20-250 |

GUK - glukoza u krvi; LDL - lipoprotein male gustoće; UIBC - nezasićeni kapacitet vezanja željeza; TIBC - ukupni kapacitet vezanja željeza; CRP - C-reaktivni protein

3.2.3. NRS 2002

Nutritivni status ispitanika procijenjen je od strane nutricionista korištenjem klinički validiranog upitnika NRS 2002. Upitnik se sastoji od dva dijela, prvi dio sadrži četiri pitanja koja se odnose na ITM, gubitak TM u posljednja 3 mjeseca, smanjeni unos hrane u posljednjih tjedan dana te na stupanj bolesti. Ako je odgovor na bilo koje pitanje iz prvog dijela upitnika potvrđan, pristupa se drugom dijelu upitnika kojim se utvrđuje koliko i u kojem periodu je ispitanik izgubio na masi te koliko je smanjen njegov prehrambeni unos. Budući da bolest povećava nutritivne potrebe, u obzir se uzima i težina bolesti. Ispitivač dodjeljuje ispitaniku određen broj bodova ovisno o dobivenim odgovorima. Svi ispitanici čiji je zbroj bodova veći ili jednak 3 su u teškom nutritivnom riziku te im je potrebna nutritivna potpora.

3.2.4. SARC-F

Probir za sarkopeniju proveo je nutricionist koristeći upitnik SARC-F, jednostavan i brz dijagnostički alat. Upitnik uključuje pet parametara koji se ispituju: snaga, pomoć pri hodanju, ustajanje sa stolice, penjanje uz stepenice i padovi. Za svaki od parametara ispitanik može dobiti 0-2 boda (0 – nema, 1 – ponekad, 2 – često uz korištenje pomagala ili ne može). Ukoliko je zbroj bodova ispitanika veći ili jednak 4, postoji rizik od sarkopenije.

3.3. OBRADA PODATAKA

Po završetku istraživanja provedena je statistička obrada podataka korištenjem programa IBM SPSS Statistics v.22 te Microsoft Office Excel 2016 paketa. Distribucija podataka procijenjena je uz pomoć Shapiro-Wilk testa. Razlike među skupinama analizirane su koristeći Chi-kvadrat ili Mann-Whitney U test. Korelacija, odnosno stupnja povezanosti između ispitivanih varijabli određen je računanjem Spearmanovog koeficijenta korelacije r . Za interpretaciju koeficijenta korelacije korištene su sljedeće vrijednosti:

Tablica 3. Interpretacija koeficijenta korelacije (Colton, 1974)

| Vrijednost koeficijenta korelacije (r) | Značenje |
|--|----------------------------------|
| 0,00-0,25 | Nema povezanosti |
| 0,26-0,50 | Slaba povezanost |
| 0,51-0,75 | Umjereno do dobra povezanost |
| 0,76-1 | Vrlo dobra do izvrsna povezanost |

Statistička značajnost u svim analizama je bila na razini $p < 0,05$.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Svrha istraživanja bila je procijeniti nutritivni status pacijenata s kolorektalnim karcinomom prilikom postavljanja dijagnoze te utvrditi postoji li povezanost antropometrijskih i biokemijskih parametara s omjerom ECW/TBW. Naime, dosadašnjim istraživanjima je uočeno da pacijenti s kolorektalnim karcinomom imaju veliku stopu malnutricije koja utječe na postoperativni oporavak i ishode bolesnika. Pojedini autori su u svojim istraživanjima pokazali da se ispitivanje raspodjele tekućine u organizmu može koristiti za procjenu stupnja uhranjenosti i tjelesnih funkcija kod oboljelih osoba, što u konačnici može spriječiti neželjene učinke bolesti. Nutritivni status procijenjen je analiziranjem prikupljenih podataka o antropometrijskim i biokemijskim parametrima pacijenata te prema provedenom upitniku za procjenu nutritivnog rizika. Također, procijenjen je i rizik od sarkopenije. U nastavku ovog poglavlja slijedi prikaz podataka prikupljenih tijekom istraživanja u obliku tablica i grafičkih prikaza. Opći i antropometrijski podaci ispitanika prikazani su na slici 1 i 2 te u tablici 4. Podaci o biokemijskim parametrima prikazani su u tablici 5, a podaci o odstupanju biokemijskih parametara od referentnih vrijednosti na slici 3, 4, 5, 6, i 7. Podaci o stanju uhranjenosti dobiveni kao rezultat upitnika NRS 2002 prikazani su na slici 8, dok su rezultati SARC-F upitnika za utvrđivanje rizika od sarkopenije prikazani na slici 9. U tablici 6 prikazane su razlike dobi i antropometrijskih parametara između dvije skupine ispitanika dobivene prema medijanu omjera ECW/TBW. U tablici 7 prikazane su razlike biokemijskih parametara između dvije skupine ispitanika dobivene prema medijanu omjera ECW/TBW. Podaci o razlikama određenih parametara između dvije skupine dobivene prema medijanu omjera ECW/TBW prikazani su u tablici 8. U tablici 9 prikazane su korelacije između omjera ECW/TBW te dobi i antropometrijskih parametara, a u tablici 10 korelacije između omjera ECW/TBW i biokemijskih parametara. Svi dobiveni rezultati uspoređivali su se s postojećim spoznajama iz dostupne literature.

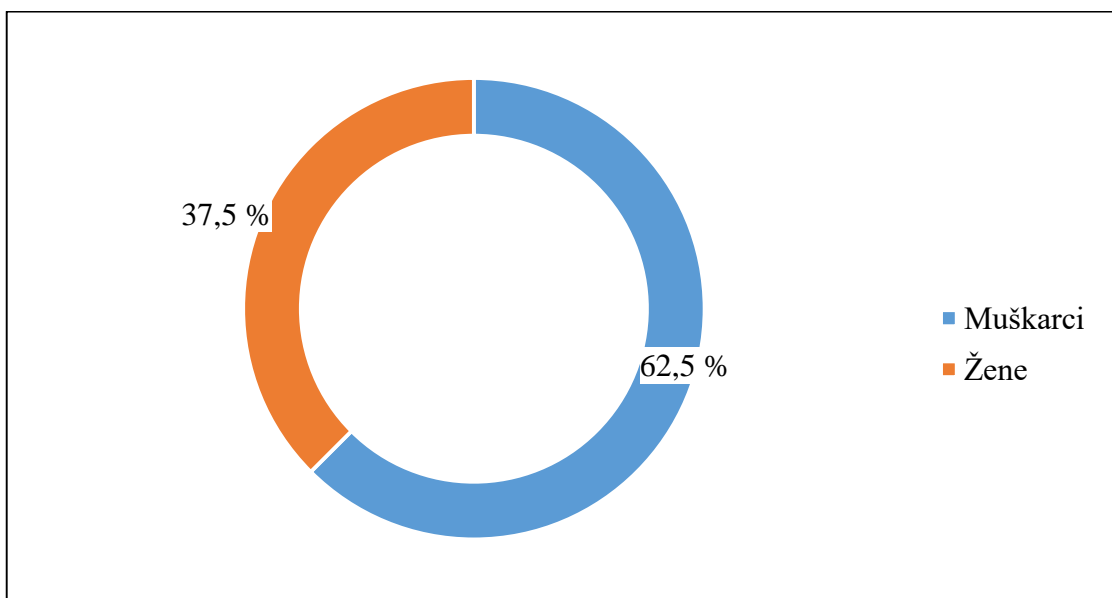
4.1. OPĆE I ANTROPOMETRIJSKE KARAKTERISTIKE

Od ukupno 104 ispitanika koji su sudjelovali u istraživanju, većinski udio činili su muškarci sa zastupljenošću od 62,5 % (slika 1). Podaci ukazuju na to da muškarci imaju veću incidenciju kolorektalnog karcinoma u odnosu na žene, a muški spol prepoznat je kao jedan od čimbenika rizika (Nguyen i sur., 2009). S druge strane, pacijentice imaju veći rizik od razvoja karcinoma desnog (proksimalnog) debelog crijeva od pacijenata, za koji je poznato da ima agresivniji

klinički karakter u usporedbi s karcinomom lijevog (distalnog) debelog crijeva (Choi i sur., 2023).

Genetski čimbenici te spolni hormoni doprinose riziku od kolorektalnog karcinoma, a to je modulirano načinom života i okolišnim čimbenicima kao što su prehrana, unos alkohola, pušenje duhana i tjelovježba (Choi i sur., 2023). Muškarci imaju veću stopu konzumiranja alkohola i pušenja te veću sklonost taloženju viscelarnog masnog tkiva, što dovodi do povećanog rizika od kolorektalnog karcinoma, u usporedbi sa ženama. Štoviše, istraživanja navode da testosteron može pospješiti stvaranje kolorektalne neoplazme, dok se za estrogen navodi da ima zaštitnu ulogu u incidenciji kolorektalnog karcinoma. Do sada su provedena mnoga istraživanja koja pokazuju da mikrobiom igra duboku ulogu u razvoju, progresiji i odgovoru na liječenje kolorektalnog karcinoma. Distribucija crijevne mikrobiote se razlikuje prema spolu, stoga je mikrobiom mogući ključni uzrok razlika između muškaraca i žena (Joo i sur., 2023).

Mlade žene (18-44 godine) s kolorektalnim karcinomom imaju bolji ishod preživljenja u usporedbi s muškarcima iste dobi ili u usporedbi sa starijim ženama (preko 50 godina), što ukazuje na globalnu učestalost spolnog dimorfizma u stopama kolorektalnog karcinoma i preživljenju (Abancens i sur., 2020). Njemačka populacijska kohortna studija koja je uključivala 185 967 pacijenata pokazala je da su žene oboljele od kolorektalnog karcinoma imale značajno bolje ukupno preživljenje i preživljenje bez recidiva od muškaraca (Schmuck i sur., 2020). Meta-analiza iz 2017. godine koja uključuje 37 kliničkih ispitivanja također je pokazala da su žene imale bolje ukupno preživljenje i preživljenje specifično za rak od muškaraca (Yang i sur., 2017).



Slika 1. Zastupljenost pacijenata uključenih u istraživanje s obzirom na spol (n=104)

Prosječna dob ispitanika prikazana je kao medijan i interkvartilni raspon, budući da podaci nemaju normalnu razdiobu. Dob muškaraca i žena se statistički razlikovala ($p < 0,001$), oboljeli muškarci bili su mlađi u odnosu na žene (tablica 4). Rizik od kolorektalnog karcinoma raste s godinama, a većina slučajeva pogađa osobe starije od 50 godina (WHO, 2023). Istraživanja su pokazala da se kolorektalni karcinom javlja u ranijoj dobi kod muškaraca nego kod žena (Thomas i sur., 2021). Koristeći podatke iz registra za rak Sjedinjenih Američkih Država te podatke nacionalne statistike mortaliteta iz različitih zemalja, Brenner i sur. (2007) su otkrili da su žene postigle jednake razine incidencije i smrtnosti od kolorektalnog karcinoma 4-8 godina kasnije nego muškarci (Brenner i sur., 2007).

Tablica 4. Opća i antropometrijska obilježja pacijenata uključenih u istraživanje s obzirom na spol

| PARAMETAR | M N=65 | Ž N=39 | <i>p-vrijednost</i> |
|-------------------------------|------------------|------------------|---------------------|
| Dob (godine)* | 69,0 (64,0-75,0) | 72,0 (64,0-78,0) | <0,001 |
| TM (kg) | 84,7 ± 12,9 | 72,3 ± 12,7 | <0,001 |
| TV (cm) | 174,1 ± 6,7 | 161,9 ± 7,4 | 0,620 |
| ITM (kg/m²) | 27,9 ± 3,9 | 27,6 ± 4,9 | 0,242 |
| Masna masa (kg) | 21,5 ± 7,9 | 24,1 ± 9,3 | 0,001 |

Tablica 4. Opća i antropometrijska obilježja pacijenata uključenih u istraživanje s obzirom na spol – nastavak

| PARAMETAR | M N=65 | Ž N=39 | <i>p-vrijednost</i> |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------------|
| Nemasna masa (kg) | 63,2 ± 7,2 | 48,1 ± 5,1 | 0,001 |
| Mišićna masa (kg) | 59,6 ± 8,0 | 45,6 ± 4,8 | <0,001 |
| Visceralno masno tkivo (kg) | 11,8 ± 3,7 | 7,8 ± 2,9 | <0,001 |
| ECW/TBW (%)* | 44,1 (42,9-45,1) | 49,1 (47,5-50,8) | <0,001 |
| TBW (kg)* | 44,4 (40,4-47,2) | 30,8 (28,8-32,3) | <0,001 |
| TBW (%)* | 51,6 (50,5-54,7) | 43,4 (41,1-47,4) | <0,001 |
| ICW (kg)* | 24,8 (22,8-26,6) | 15,8 (14,8-17,1) | 0,001 |
| PhA (°) | 5,4 ± 0,9 | 4,8 ± 0,7 | <0,001 |
| SMI (kg/m²) | 8,7 ± 1,2 | 7,3 ± 0,8 | <0,001 |

TM – tjelesna masa; TV – tjelesna visina; ITM – indeks tjelesne mase; ECW/TBW – izvanstanična tekućina/ ukupna tjelesna tekućina; TBW – ukupna tjelesna tekućina; ICW – unutarstanična tekućina; PhA – fazni kut; SMI – sarkopenijski indeks

Vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± SD

*Vrijednosti su izražene medijanom i interkvartalnim rasponom (25-75)

p<0,05 ispitano Mann – Whitneyevim testom za nezavisne neparametrijske varijable

Od trinaest antropometrijskih parametara samo za TV i ITM nije utvrđena statistički značajna razlika između spolova ($p>0,05$). Očekivano, muškarci su imali veću TM ($p<0,001$), što se pripisuje razlici u konstituciji žena i muškaraca te nemasnu masu ($p=0,001$), dok su žene imale veću masnu masu ($p=0,001$) (tablica 4). Istraživanja su dosljedno pokazala da se sastav tijela i metabolizam masti razlikuju između muškaraca i žena, te da muškarci imaju veći postotak mase bez masnog tkiva, dok žene prirodno imaju više masnog tkiva (Yoon i sur., 2018).

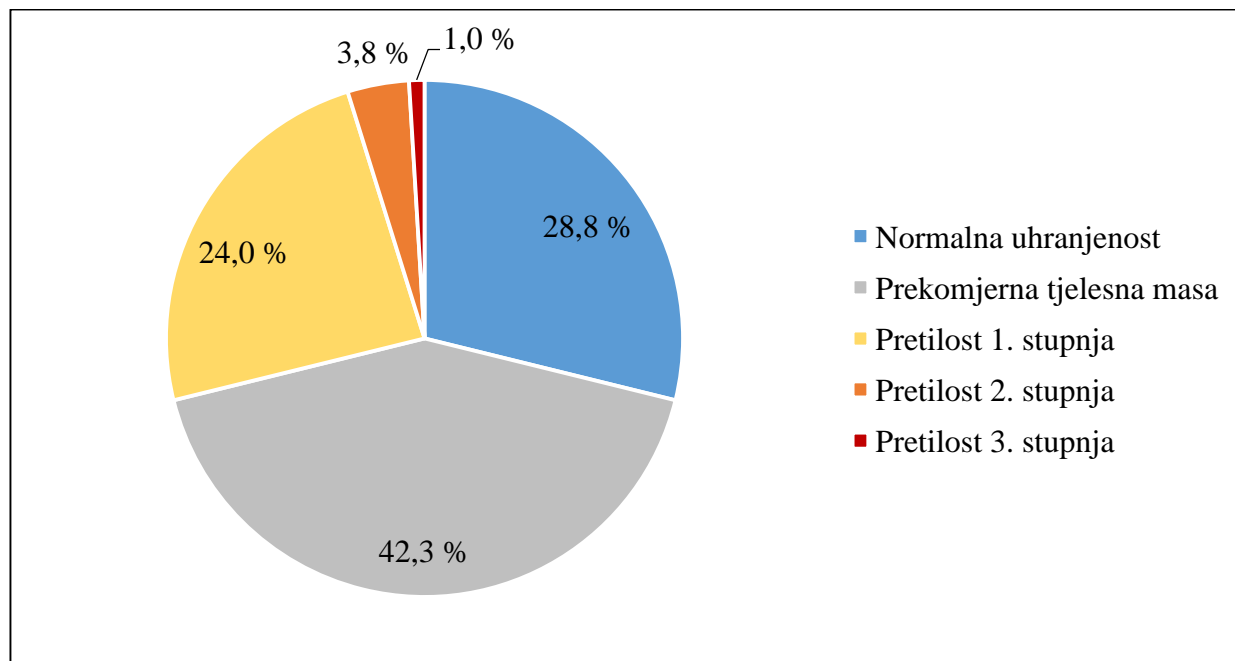
U ovom istraživanju su rezultati BIA-e pokazali veće vrijednosti PhA kod muškaraca u usporedbi sa ženama ($p<0,001$) (tablica 4). Yoon i sur. (2018) su procjenjivali spolne razlike u vrijednostima PhA kod 38 pacijenata oboljelih od karcinoma želuca, žući te kolorektalnog karcinoma te su utvrdili da su oboljele žene imale značajno niži PhA nego muškarci ($p=0,03$), dok se PhA kod zdravih osoba iste dobi nije značajno razlikovao po spolu ($p=0,12$). Rezultati ovog istraživanja također su pokazala niži PhA ($p<0,01$) kod oboljelih osoba oba spola u usporedbi s njihovim zdravim kontrolama (Yoon i sur., 2018). Barbosa-Silva i sur. (2005) su procjenjivali sastav tijela i PhA kod 832 zdravih muškaraca i 1135 zdravih žena u dobi od 18-94 godine. Vrijednost PhA je bila značajno ($p=0,001$) manja kod žena nego kod muškaraca te

se smanjivala s povećanjem dobi ($p=0,001$) (Barbosa-Silva i sur., 2005). Dakle, vrijednosti PhA niže su kod osoba ženskog spola, kao i kod osoba starije životne dobi (Yoon i sur., 2018). Niže vrijednosti faznog kuta sugeriraju staničnu smrt ili oštećenje staničnog integriteta, dok više vrijednosti označavaju veću količinu intaktnih staničnih membrana, odnosno zdravih stanica (Gupta i sur., 2004). Malnutricija može dovesti do poremećaja električnih svojstava tkiva što izravno utječe na fazni kut (Lukashi i sur., 2017). Dosadašnja istraživanja su pokazala da vrijednosti PhA ne ovise samo o dobi, spolu i nemasnoj tjelesnoj masi nego i o distribuciji ICW i ECW. Kod bolesti kao što je karcinom zabilježeno je smanjenje količine ICW uz povećanje ECW zbog narušenog integriteta staničnih membrana što pokreće stanični katabolizma i utječe na mortalitet (Gomes i sur., 2020). Intracelularna voda služi kao važna mjera integriteta stanične stijenke i ukupnog zdravlja stanice u pogledu sistemske upale (Yoon i sur., 2018). Analizirajući pacijente prema spolu, u ovom istraživanju su muškarci imali značajno veći medijan ICW u usporedbi sa ženama ($p=0,001$), dok su žene u odnosu na muškarce imale veći medijan omjera ECW i TBW ($p<0,001$) (tablica 4). Istraživanje Yoona i sur. (2018) nije pokazalo sličan rezultat za ICW. Naime, žene su imale značajno višu srednju vrijednost ICW u odnosu na muškarce ($53,94 \pm 1,94$ % naspram $51,64 \pm 3,41$ % ($p=0,02$)).

Szefel i sur. (2020) su u svom istraživanju uspoređivali rezultate BIA-e oboljelih od kolorektalnog karcinoma sa zdravim pojedincima (kontrolna skupina). Oboljeli muškarci imali su niži indeks nemasne mase (engl. *fat free mass index, FFMI*) i indeks skeletne mišićne mase (engl. *skeletal muscle mass index, SMMI*) ($p<0,001$) te ECW/TBW ($p<0,05$) u usporedbi s kontrolom, dok su oboljele žene imale veće vrijednosti PhA u odnosu na kontrolu ($p<0,05$). Takvi rezultati nisu u skladu s rezultatima mnogih drugih studija koje su pokazale da je PhA bio niži, a ECW/TBW viši i kod žena i kod muškaraca s karcinomom u odnosu na kontrolnu skupinu. Autori su zaključili da se BIA ne bi trebala provoditi za dijagnosticiranje tumorske kaheksije u pacijenata s kolorektalnim karcinomom. Međutim, moguće je povremeno ponavljati i uspoređivati rezultate BIA-e kod istog bolesnika nakon dijagnoze raka (Szafel i sur., 2020).

Niže vrijednosti SMI povezane su s lošijom prognozom i preživljenjem u bolesnika s karcinomom probavnog sustava (Shachar i sur., 2016). U istraživanju Tokunuga i sur. (2020) prijeoperativni nizak SMI bio je značajno povezan s nepovoljnim ukupnim preživljenjem ($p<0,001$), a pokazao se i kao važan prognostički čimbenik za rani recidiv kolorektalnog karcinoma (Schaffler-Schaden i sur., 2020). U ovom istraživanju su muškarci imali veći SMI ($p<0,001$) u odnosu na žene.

Analizom rezultata BIA utvrđene su značajne razlike u tjelesnoj građi između ispitanih žena i muškaraca, što ukazuje na potrebu da se pri analizi rezultata BIA-e uzme u obzir spol (Szeffel i sur., 2020).



Slika 2. Raspodjela pacijenata (%) s obzirom na stupanj uhranjenosti (n=104)

Najviše pacijenata uključenih u istraživanje je imalo prekomjernu tjelesnu masu, dok je čak 28,8 % pacijenata bilo pretilo (slika 2). Slične rezultate su pokazali i Tojek i sur. (2021) u svojem istraživanju provedenim na 66 pacijenata oboljelih od kolorektalnog karcinoma u kojem je 54 % pacijenata imalo prekomjernu tjelesnu masu, dok je njih 29 % bilo pretilo. Pretile osobe imaju 1,3 puta veći relativni rizik za oboljenje od kolorektalnog karcinoma u usporedbi s osobama koje nisu pretile, što je osobito izraženo kod muškaraca (Bardou i sur., 2013). Epidemiološki podaci pokazuju da je pretilost povezana s 30-70 % povećanim rizikom od kolorektalnog karcinoma u muškaraca, dok je povezanost manja kod žena, a svako povećanje ITM od 1 kg/m² predstavlja dodatan rizik (Bardou i sur., 2013). Analizirajući ispitanike prema spolu, muškarci su imali veći ITM u odnosu na žene, međutim razlika nije bila statistički značajna (p=0,242) (tablica 4).

4.2. BIOKEMIJSKI PARAMETRI

Za potrebe ovog rada analizirani su i promatrani sljedeći biokemijski parametri: GUK,

albumini, ukupni proteini, trigliceridi, LDL, ukupni kolesterol, željezo, UIBC, TIBC, feritin, CRP i hemoglobin. Tablica 5 prikazuje biokemijske parametre pacijenata izmjerene prilikom zaprimanja pacijenata.

Tablica 5. Biokemijska obilježja pacijenata uključenih u istraživanje s obzirom na spol

| PARAMETAR | M N=65 | Ž N=39 | <i>p-vrijednost</i> |
|------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|
| GUK (mmol/L)* | 6,4 (5,9-8,1) | 5,9 (5,6-6,5) | 0,004 |
| Albumin (g/L)* | 42,0 (40,0-45,0) | 41,0 (39,0-43,0) | 0,122 |
| Ukupni proteini (g/L) | 71,5 ± 4,8 | 70,2 ± 3,3 | 0,172 |
| Trigliceridi (mmol/L)* | 1,2 (1,0-1,8) | 1,2 (1,1-1,6) | 0,863 |
| LDL (mmol/L) | 3,4 ± 1,1 | 3,2 ± 0,9 | 0,601 |
| Ukupni kolesterol (mmol/L)* | 5,1 (4,4-5,9) | 5,6 (4,8-6,3) | 0,228 |
| Željezo (μmol/L)* | 10,1 (6,3-15,8) | 10,0 (5,2-14,0) | 0,275 |
| UIBC (μmol/L)* | 46,0 (40,0-58,8) | 53,0 (39,8-58,5) | 0,225 |
| TIBC (μmol/L)* | 58,0 (52,5-69,5) | 60,4 (54,0-71,3) | 0,35 |
| Feritin (μg/L)* | 99,0 (24,8-192,0) | 38,5 (18,5-89,3) | 0,005 |
| CRP (mg/L)* | 4,5 (1,8-14,6) | 3,4 (1,7-7,1) | 0,377 |
| Hemoglobin (g/L)* | 137,0 (125,0-149,0) | 131,0 (115,5-141,0) | 0,013 |
| CAR* | 0,09 (0,0-0,3) | 0,1 (0,0-0,2) | 0,689 |

GUK - glukoza u krvi; LDL - lipoprotein male gustoće; UIBC - nezasićeni kapacitet vezanja željeza; TIBC - ukupni kapacitet vezanja željeza; CRP - C-reaktivni protein; CAR- omjer CRP-a i albumina

Vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± SD

*Vrijednosti su izražene medijanom i interkvartalnim rasponom (25-75)

p<0,05 ispitano Mann – Whitneyevim testom za nezavisne neparametrijske varijable

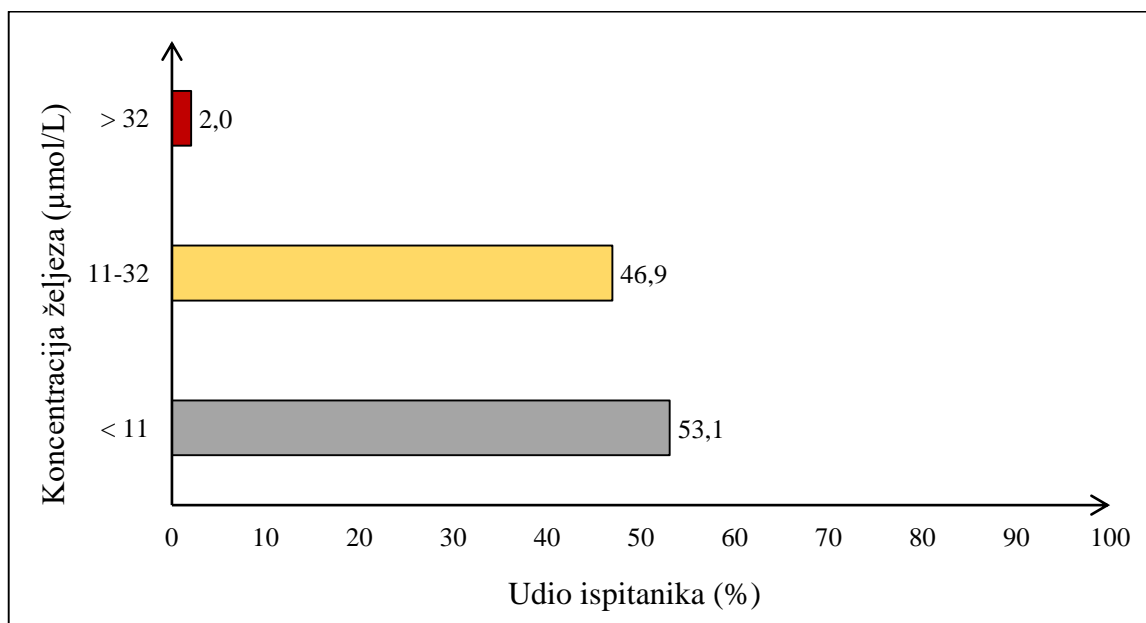
Prema referentnim vrijednostima Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku Kliničke bolnice Dubrava, vrijednosti medijana željeza i hemoglobina bile su snižene u oba spola, dok su vrijednosti ostalih biokemijskih pokazatelja bile unutar referentnog intervala (Tablica 4). Dokazana je statistički značajna razlika u vrijednostima medijana GUK, feritina i hemoglobina između muškaraca i žena (tablica 4).

4.2.1. REFERENTNE VRIJEDNOSTI

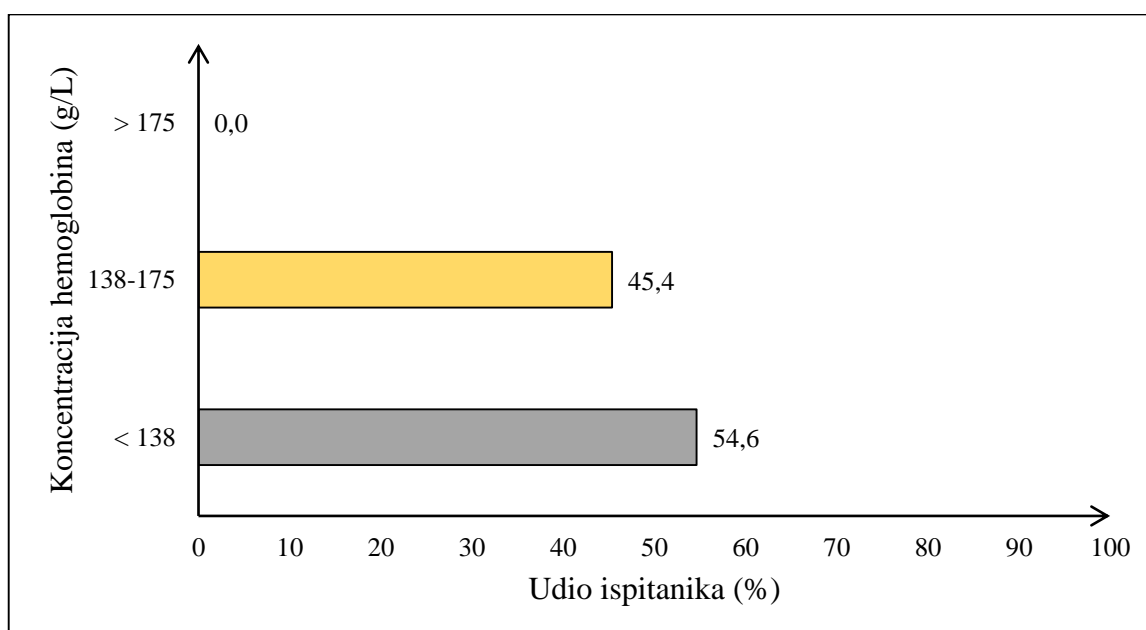
Referentne vrijednosti za ispitivane laboratorijske parametre prikazane su u tablici 2. Na slikama 3, 4, 5, 6 i 7 grafički je prikazan udio ispitanika (%) kod kojih je uočeno odstupanje vrijednosti ispitivanih biokemijskih parametara od referentnog intervala.

Anemija je jedna od najčešćih izvanintestinalnih manifestacija kolorektalnog karcinoma, a može biti prisutna u 30-75 % pacijenata, ovisno o razini hemoglobina koja se koristi za definiranje anemije, lokalizaciji tumora kao i o stadiju tumora (Muñoz i sur., 2014). Anemija u bolesnika s kolorektalnim karcinomom ne potječe samo od okultnog ili vidljivog krvarenja iz samog tumora, već i od sustavnog upalnog odgovora (Gvirtzman i sur., 2021).

Većinski udio ispitanika u ovom istraživanju imao je razine željeza i hemoglobina ispod donje granice referentnog intervala (slika 3 i 4). Slične rezultate su pokazali i Kwon i sur. (2019) su u svojem istraživanju u kojem je 46,7 % bolesnika s nemetastatskim kolorektalnim karcinomom imalo prijeoperacijsku anemiju. Gvirtzman i sur. (2021) proveli su retrospektivno istraživanje na 300 pacijenata koji su podvrgnuti operaciji zbog kolorektalnog karcinoma. Rezultati su pokazali da je 123 bolesnika (41 %) imalo prijeoperacijsku anemiju. Raspodjela po dobi i spolu nije se značajno razlikovala između anemičnih i neanemičnih bolesnika. U skupini bolesnika s prisutnom anemijom, više pacijenata imalo je dijagnosticiran visoko uznapredovali karcinom (78,9 % naspram 63,3 %, $p=0,004$), proksimalnu bolest, veće i opstruktivne tumore. Istraživanje je utvrdilo da je anemija u cjelini, a posebno teška anemija, važna za predviđanje uznapredovalog kolorektalnog karcinoma (Gvirtzman i sur., 2021).



Slika 3. Udio ispitanika (%) s koncentracijom željeza u serumu unutar i izvan referentnog intervala (n=104)

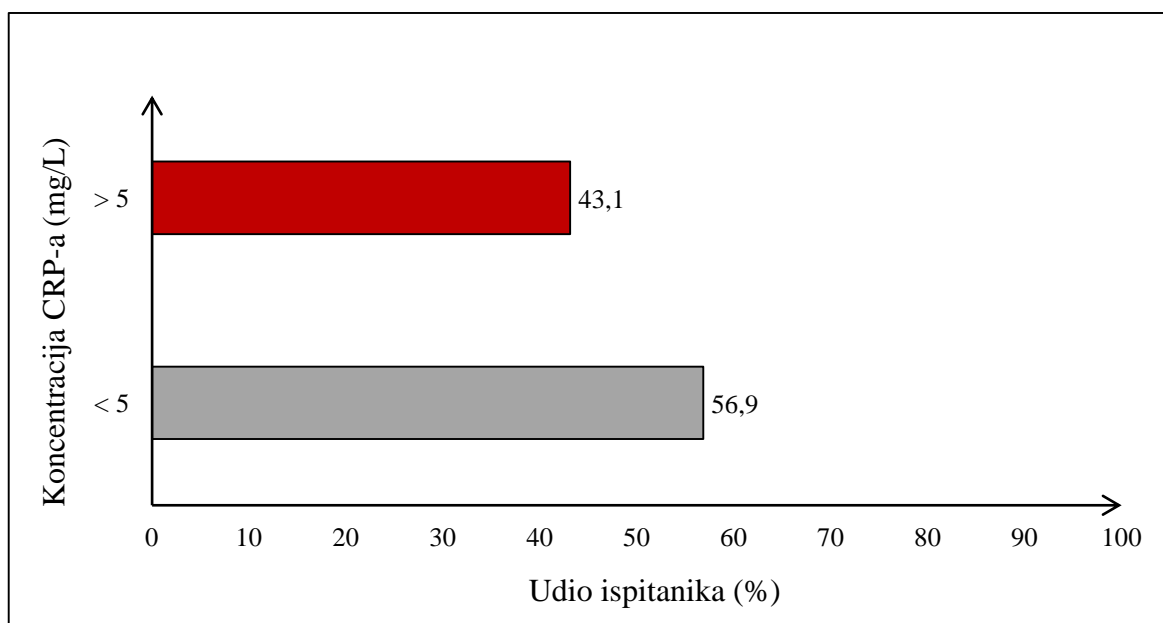


Slika 4. Udio ispitanika (%) s koncentracijom hemoglobina u krvi unutar i izvan referentnog intervala (n=104)

Bhurosy i sur. (2022) su procjenjivali udio bolesnika s kolorektalnim karcinomom kojima je dijagnosticirana anemija uzrokovana nedostatkom željeza. Koristeći podatke centra za rak u

sjeveroistočnom dijelu Sjedinjenih Američkih Država, među 153 pacijenta s dostupnim podacima o željezu, njih čak 73,9 % je imalo zabilježen nedostatak željeza (Bhurosy i sur., 2022).

Prijeoperacijska anemija negativno utječe na klinički ishod bolesnika i neovisni je čimbenik rizika povezan s većim rizikom za postoperativne komplikacije, dulji boravak u bolnici i povećani 30-dnevni morbiditet i mortalitet (Chardalias i sur., 2023). Pravovremena dijagnoza i liječenje anemije uzrokovane nedostatkom željeza u bolesnika s kolorektalnim karcinomom poboljšava ukupnu kvalitetu života i preživljavanje (Bhurosy i sur., 2022). Prijeoperativna anemija se češće javlja u žena, bolesnika s tumorom desnog debelog crijeva i u bolesnika s većim tumorom (Ho i sur., 2008). U istraživanju Liu i sur. (2018) žene oboljele od kolorektalnog karcinoma imale su višu stopu prijeoperacijske anemije u odnosu na oboljele muškarce. U ovom istraživanju je medijan razine hemoglobina bio statistički značajno ($p=0,013$) niži kod žena i iznosio je 131,0 (115,5-141,0) g/L (tablica 5) te su razine hemoglobina u oba spola bile više u usporedbi sa istraživanjem Liu i sur. (2018) gdje je medijan prijeoperacijske razine hemoglobina kod oboljelih od kolorektalnog karcinoma iznosio 104 (91-112) g/L.

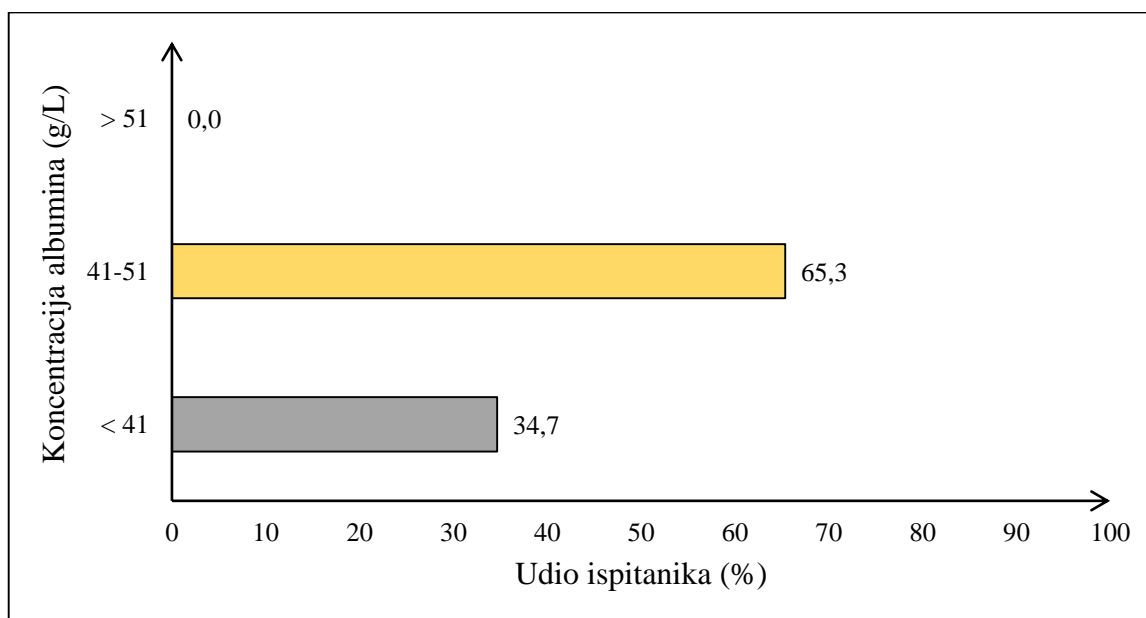


Slika 5. Udio ispitanika (%) s koncentracijom CRP-a u serumu unutar i izvan referentnog intervala (n=104)

CRP se proizvodi kao odgovor na upalne citokine u hepatocitima i služi kao koristan biomarker sistemskih upalnih stanja (Kigawa i sur., 2017). Povišeni CRP povezan je s rizikom

od kolorektalnog karcinoma, podupirući time ulogu upale u kolorektalnoj karcinogenezi (Toriola i sur., 2013). U meta-analizi osamnaest prospektivnih studija koju su proveli Zhou i suradnici (2014) više koncentracije upalnog biomarkera CRP-a bile su povezane s umjereno većim rizikom od kolorektalnog karcinoma. Utvrđeno je da su razine veće od 10 mg/L povezane s razvojem raka (Wautier i sur., 2022). Prijeoperacijski CRP i njegovi srodni markeri su također pokazali značajnu povezanost s preživljenjem pacijenata operiranih od kolorektalnog karcinoma (Woo i sur., 2015). U istraživanju Alsaifa i sur. (2021) vrijednosti CRP-a iznad 5,5 mg/L bile su značajan pokazatelj morbiditeta, a vrijednosti iznad 17,5 mg/L predviđale su teške komplikacije u pacijenata oboljelih od kolorektalnog karcinoma. Srednja vrijednost razine CRP-a pacijenata iznosila je 18,7 mg/L, pri čemu je 48,3 % imalo CRP veći od 5 mg/L, a njih 30,2 % veći od 10 mg/L (Alsaif i sur., 2021). Sličan postotak pacijenata s koncentracijama CRP-a većim od 5 mg/L zabilježen je i u ovom radu (slika 5).

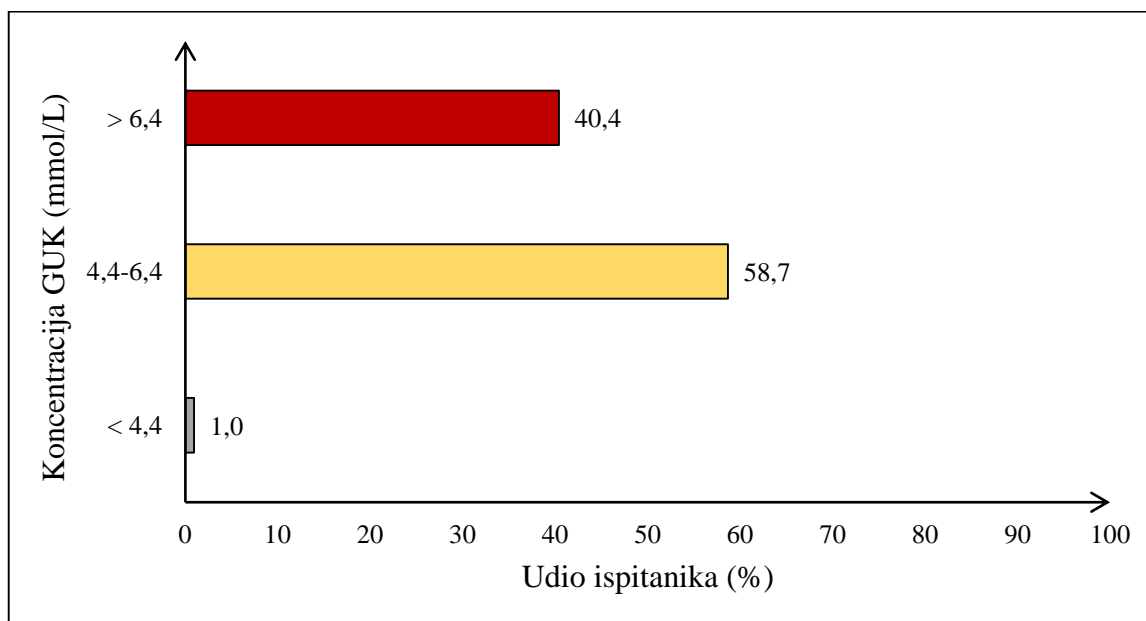
Nalazi sugeriraju da bi rutinsko mjerenje CRP-a moglo predstavljati koristan klinički alat u kontekstu prijeoperativne procjene pacijenata (Alsaif i sur., 2021). U Europskom prospektivnom istraživanju raka i prehrane uočeno je da su povišene koncentracije cirkulirajućeg CRP-a povezane s većim rizikom od raka debelog crijeva, ali ne i rektalnog raka, a veći rizik od raka debelog crijeva posebno je uočen kod muškaraca, ali ne i kod žena (Nimptsh i sur., 2022).



Slika 6. Udio ispitanika (%) s koncentracijom albumina u serumu unutar i izvan referentnog intervala (n=104)

Hipoalbuminemija se javlja zbog sustavnog upalnog odgovora i iscrpljenosti hranjivih tvari uzrokovanih tumorom, a češća je među pacijentima s metastazama (Abe Vicente i sur., 2013). U ovom istraživanju je čak 34,7 % pacijenata imalo razinu albumina u serumu ispod donje granice referentnog intervala (slika 6), dok je u istraživanju Banaste i sur. (2018) kod 9 % pacijenata oboljelih od kolorektalnog potvrđena prijeoperativna hipoalbuminemija, definirana razinama albumina u serumu manjim od 35 g/L. Moghadamyeghaneh i sur. (2015) ispitivali su utjecaj razine albumina na postoperativne komplikacije u 108 898 pacijenata koji su bili podvrgnuti kolorektalnim zahvatima između 2005. i 2012. Otkrili su da je 16 962 (15,6 %) pacijenata imalo niske razine prijeoperativne hipoalbuminemije, definirane razinama albumina u serumu manjim od 30 g/L. Stopa smrtnosti u bolesnika s hipoalbuminemijom bila je 6 % u usporedbi s 1,7 % u bolesnika s normalnom razinom albumina (Moghadamyeghaneh i sur., 2015). U istraživanju Almasaudija i sur. (2020) hipoalbuminemija je također bila povezana s lošijim preživljenjem ($p < 0,001$). Rezultati sugeriraju da snižena razina albumina u serumu odražava povećani nutritivni rizik i veći sustavni upalni odgovor te je neovisno povezana s lošijim preživljenjem bolesnika s kolorektalnim karcinomom (Almasaudi i sur., 2020).

Dva markera sistemskog upalnog odgovora, CRP i albumin, koriste su u kombinaciji za dijagnosticiranje ne samo kronične upale, već i prehrambenog statusa pacijenata oboljelih od raka. Pokazalo se da je omjer CRP-a i albumina (CAR) prije liječenja značajan prognostički pokazatelj u različitim karcinomima (Ikeguchi i sur., 2017). Toyama i sur. (2016) uočili su da je prijeoperacijski CAR prediktor kratkoročnih i dugoročnih ishoda u bolesnika s karcinomom želuca, pri čemu se visoki CAR ($> 0,058$) pokazao neovisnim prognostičkim pokazateljem postoperacijske infekcije na mjestu kirurškog zahvata. U istraživanju Toyama i sur. (2016) CAR bio značajno viši u muškaraca oboljelih od karcinoma želuca nego u žena ($0,195 \pm 0,579$ naspram $0,103 \pm 0,383$ ($p=0,006$)) te u bolesnika starijih od 67 godina.



Slika 7. Udio ispitanika (%) s koncentracijom GUK unutar i izvan referentnog intervala (n=104)

Bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 su osjetljiviji na kolorektalni karcinom u usporedbi s osobama s normalnom razinom glukoze u krvi (Yu i sur., 2022). U usporedbi s ovim istraživanjem u kojem je kod 40,4 % ispitanika zabilježena razina GUK veća od 6,4 mmol/L (slika 7), u istraživanju koje su proveli Cui i sur. (2015) 29,67 % bolesnika s kolorektalnim karcinomom je imalo razinu GUK višu od referentnog intervala, dok je 70,33 % bolesnika imalo normalnu razinu GUK. Skupina s visokim razinama GUK i dijabetesom imala je veći promjer tumora, manju diferencijaciju (prema tome veću malignost) te veći postotak ulceroznog tumora (Cui i sur., 2015).

Osim što je faktor rizika za kolorektalni karcinom, pokazalo se da šećerna bolest tipa 2 također ima negativan utjecaj na prognozu bolesnika s kolorektalnim karcinomom (Yu i sur., 2022). Meta-analiza Millsa i sur. (2013) je otkrila da pacijenti s kolorektalnim karcinomom i s već postojećim šećernom bolesti imaju veću smrtnost od svih uzroka i smrtnost specifičnu za rak od bolesnika s kolorektalnim karcinomom bez dijabetesa. Međutim, štetni učinci šećerne bolesti tipa 2 na prognozu bolesnika s kolorektalnim karcinomom variraju ovisno o anatomskom mjestu karcinoma. U istraživanju Jeona i sur. (2013) šećerna bolest tipa 2 bila je povezana sa smanjenim ukupnim preživljenjem pacijenata s proksimalnim rakom debelog crijeva, ali ova negativna korelacija nije primijećena u bolesnika s distalnim rakom debelog crijeva ili rakom rektuma. Farmakološke intervencije ili promjene u stilu života koje snižavaju razine

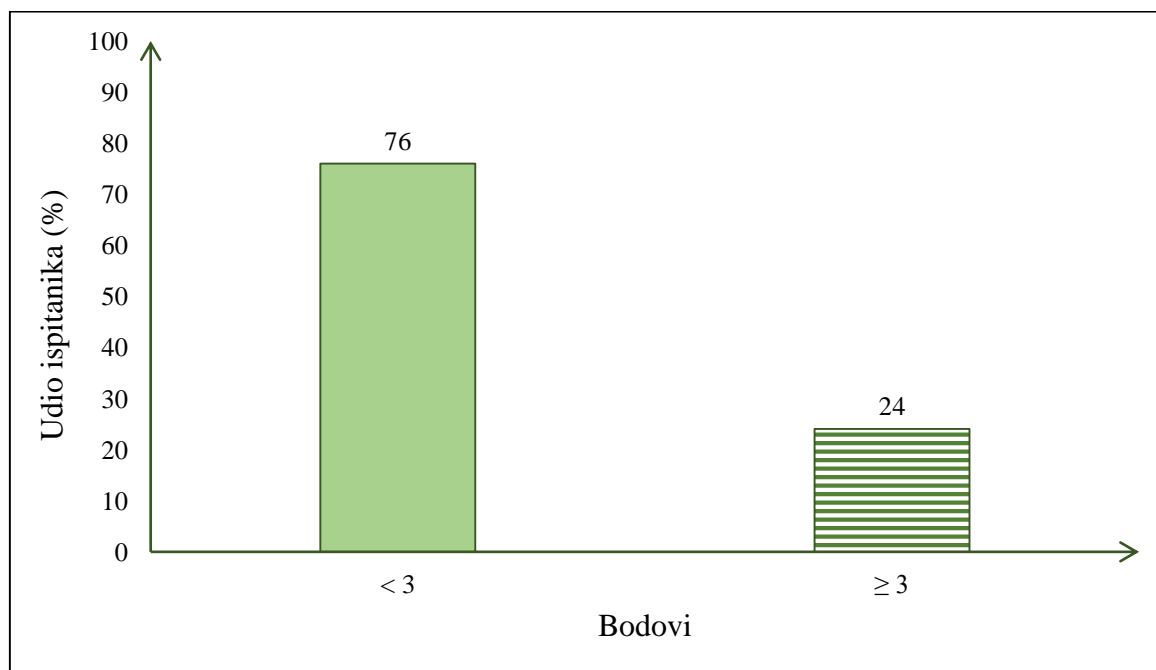
cirkulirajućeg inzulina mogle biti korisne u prevenciji kolorektalne tumorigeneze (Murphy i sur., 2022).

4.3. NRS 2002 I SARC-F

Velik broj prijeoperativnih čimbenika rizika za postoperativne komplikacije ne može se promijeniti, dok bi se nutritivni rizik potencijalno mogao poboljšati odgovarajućom nutritivnom intervencijom (Schwegler i sur., 2010). Malnutricija je povezana s lošim kliničkim ishodima kao što je poremećeno zacjeljivanje rana, veće stope infekcija i smrtnosti kao i duži boravak u bolnici, što dovodi do povećanih ukupnih troškova (Kwag i sur., 2014). NRS 2002 može značajno predvidjeti kod kojih pacijenata postoji rizik od postoperativnih komplikacija, stoga se njegovo korištenje predlaže u svrhu prijeoperativne procjene nutritivnog rizika (Schwegler i sur., 2010).

Malnutricija, uznapredovali malignitet i dugotrajno upalno stanje koje se često identificira u osoba s bolestima gastrointestinalnog sustava, tipične su kliničke karakteristike povezane sa sarkopenijom (Matsui i sur., 2021). Identifikacija prijeoperativne sarkopenije od velike je važnosti za početak strategije liječenja prije operacije, što može smanjiti pojavu komplikacija i smrti (Behne i sur., 2020). U istraživanju provedenom na bolesnicima s karcinomom gastrointestinalnog sustava, SARC-F se pokazao kao alat niske do umjerene osjetljivosti za predviđanje niske mišićne snage (Matsui i sur., 2021).

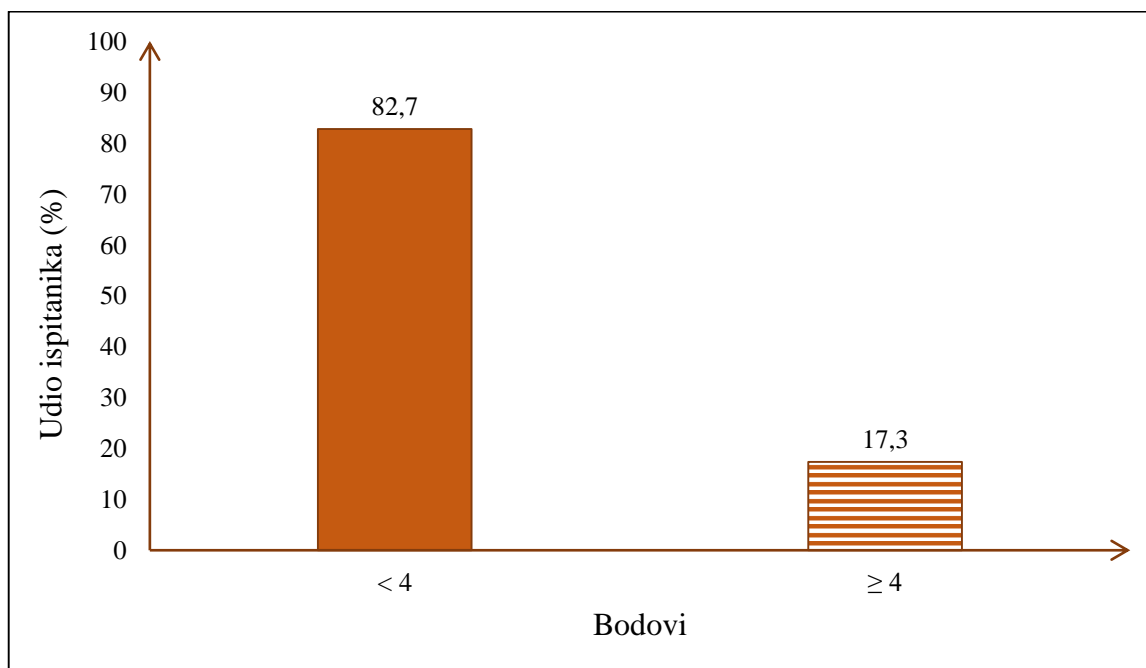
Na slikama 8 i 9 grafički je prikazan udio ispitanika (%) koji su pod nutritivnim rizikom, odnosno pod rizikom od sarkopenije i ispitanika kod kojih nije utvrđen takav rizik.



Slika 8. Grafički prikaz rezultata NRS 2002 upitnika (n=104)

Prema rezultatima NRS 2002 upitnika većinski udio pacijenata u ovom istraživanju nije bio je pod nutritivnim rizikom, dok je kod njih 24 % utvrđen rizik od malnutricije. Prethodna istraživanja su također pokazala slične rezultate u vezi prevalencije nutritivnog rizika, ispitanog pomoću NRS 2002 upitnika, kod pacijenata s kolorektalnim karcinomom. Na primjer, u istraživanju Kwaga i sur. (2014) 28,1% pacijenata je bilo pod nutritivnim rizikom, a u istraživanju Schweglera i sur. (2010) njih 39,2 %.

Xie i sur. (2022) su procjenjivali najprikladniji alat za probir prehrambenog rizika, uključujući NRS 2002, kratki oblik mini nutritivne procjene (engl. *Short Form of Mini Nutritional Assessment, MNA-SF*), MUST, alat za probir pothranjenosti (engl. *Malnutrition Screening Tool, MST*) i NRI te su otkrili da je NRS 2002 bio najprikladniji alat za utvrđivanje rizika od malnutricije kod 301 pacijenta s kolorektalnim karcinomom. Schiesser i sur. (2008) su ispitivali vrijednost rezultata NRS 2002 u predviđanju incidencije i težine postoperativnih komplikacija u gastrointestinalnoj kirurgiji. Autori su zaključili da je NRS 2002 bio uspješan u predviđanju postoperativnih komplikacija kod 608 pacijenata koji su bili podvrgnuti elektivnoj gastrointestinalnoj operaciji zbog benignih bolesti i malignosti (Schiesser i sur., 2008).



Slika 9. Grafički prikaz rezultata SARC-F upitnika (n=104)

Koristeći SARC-F, rizik od sarkopenije utvrđen je kod 17,3 % pacijenata, dok većina pacijenata njih nije bila pod rizikom. Slične rezultate pokazali su Behne i sur. (2020) koji su istraživali povezanost potencijalne sarkopenije i preživljenja 220 pacijenata s rakom koji su podvrgnuti velikim kirurškim zahvatima. Prema SARC-F upitniku 17,7 % pacijenata je imalo prijeoperativnu sarkopeniju (Behne i sur., 2020). Williams i sur., (2021) su proveli SARC-F na 256 starijih osoba s karcinomom te su identificirali jednu trećinu osoba sa sarkopenijom, dok je u istraživanju Martinsa i sur. (2021) 7 % pacijenata oboljelih od karcinoma probavnog sustava pokazalo takav rezultat.

U istraživanje provedenom na 6447 pacijenata podvrgnutih operaciji raka abdomena uočena je povezanost sarkopenije s većom pojavnošću ponovnih hospitalizacija i postoperativnih komplikacija (Valente i sur., 2019). Huang i sur. (2020) su pokazali je da je ukupno preživljenje i preživljenje bez bolesti bilo niže među pacijentima sa sarkopenijom koji su primali neoadjuvantnu terapiju za rak jednjaka. Štoviše, pacijenti sa sarkopenijom pretrpjeli su više nuspojava, kao što su mukozitis, neutropenijska groznica i niži indeks mišićne mase nego osobe bez sarkopenije. Meta-analiza koja je obuhvatila 2264 pacijenta s dijagnozom urološkog karcinoma je pokazala da su pacijenti s prijeoperativnom sarkopenijom imali kraće preživljenje (Li i sur., 2019).

4.4. OMJER IZVANSTANIČNE I UNUTARSTANIČNE VODE

Status hidracije važan je čimbenik u procjeni težine bolesti, jer s napredovanjem pothranjenosti, stanična dehidracija izaziva kataboličko stanje (Martins i sur., 2021). Tumorska kaheksija, malnutricija i sarkopenija dovode do gubitka unutarstanične tekućine i porasta izvanstanične tekućine. Kronična upala može uzrokovati hiperosmotski stres, koji uključuje povećanje izvanstanične osmolalnosti i igra važnu ulogu u karcinogenezi. Povećanje izvanstanične osmolalnosti dovodi do intracelularne dehidracije, što rezultira strukturnim oštećenjem proteina te uzrokuje promijenjene enzimske funkcije u jezgri, mitohondrijima i citoskeletu. Akumulacija ovih promjena i oštećenje stanica dovodi do apoptoze, što kasnije uzrokuje smanjenu mišićnu snagu, nestabilnost hoda, padove, prijelome, povećanu toksičnost lijekova i povećan rizik od smrti (Noda i sur., 2020). Pravovremena procjena sastava tijela kod osoba s karcinomom korisna je za poboljšanje učinkovitosti liječenja i prognoze. Distribucija vode u tijelu može se koristiti za predviđanje stupnja uhranjenosti i tjelesne funkcije kod ljudi s karcinomom, što se zatim može upotrijebiti za ranu identifikaciju subkliničkih simptoma uznapredovalog karcinoma i sprječavanje povezanih nuspojava. ECW/TBW je odličan pokazatelj stupnja edema tijela. Studije su pokazale da je ECW/TBW u zdravoj populaciji oko 0,38, a osobe s ECW/TBW iznad 0,40 definirane su kao prehidrirane (Zheng i sur., 2022).

Izračunat je medijan omjera ECW/TBW (45,25%) te su bolesnici podijeljeni u dvije skupine, skupinu čiji je ECW/TBW manji od 45,25 % i skupinu čiji je ECW/TBW veći od 45,25 %. Uspoređene su razlike dobi, antropometrijskih i biokemijskih parametara među skupinama te su prikazane u tablici 6 i 7.

Tablica 6. Razlike dobi i antropometrijskih parametara između dvije skupine dobivene prema medijanu omjera ECW/TBW (45,25%)

| PARAMETAR | ECW/TBW (%) | | <i>p-vrijednost</i> |
|---|-------------|-------------|---------------------|
| | N=104 | | |
| | < 45,25 | > 45,25 | |
| Dob i antropometrijski parametri | | | |
| Dob (godine)* | 67 (6,3-72) | 74 (65-79) | 0,009 |
| TM (kg) | 86,4 ± 12,5 | 73,7 ± 12,8 | <0,001 |
| TV (cm) | 173,5 ± 7,5 | 165,5 ± 8,8 | <0,001 |
| ITM (kg/m²) | 28,7 ± 3,6 | 26,9 ± 4,6 | 0,037 |

Tablica 6. Razlike dobi i antropometrijskih parametara između dvije skupine dobivene prema medijanu omjera ECW/TBW (45,25%) – nastavak

| PARAMETAR | ECW/TBW (%) N=104 | | <i>p</i> - vrijednost |
|---|----------------------|------------------|--------------------------|
| | < 45,25 | > 45,25 | |
| Dob i antropometrijski parametri | | | |
| Masna masa (kg) | 22,7 ± 7,4 | 22,2 ± 9,5 | 0,805 |
| Nemasna masa (kg) | 63,7 ± 8,3 | 51,4 ± 7,0 | <0,001 |
| Mišićna masa (kg) | 59,9 ± 9,1 | 48,8 ± 6,7 | <0,001 |
| Viscelarno masno tkivo (kg) | 12,4 ± 3,6 | 8,2 ± 3,1 | <0,001 |
| TBW (kg)* | 44,7 (42,4-47,8) | 31,2 (29,9-36,2) | <0,001 |
| TBW (kg/%)* | 52,0 (50,5-54,1) | 45 (42,3-51,6) | <0,001 |
| ICW (kg)* | 25,1 (24,0-27,6) | 16,7 (15,2-18,5) | <0,001 |
| PhA (°) | 5,7 ± 0,8 | 4,7 ± 0,7 | <0,001 |
| SMI (kg/m ²) | 8,8 ± 1,2 | 7,5 ± 0,9 | <0,001 |

TM – tjelesna masa; TV – tjelesna visina; ITM – indeks tjelesne mase; ECW/TBW – izvanstanična tekućina/ ukupna tjelesna tekućina; TBW – ukupna tjelesna tekućina; ICW – unutarstanična tekućina; PhA – fazni kut; SMI – sarkopenijski indeks

Vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± SD

*Vrijednosti su izražene medijanom i interkvartalnim rasponom (25-75)

p<0,05 ispitano Mann – Whitneyevim testom za nezavisne neparametrijske varijable

Tablica 7. Razlike biokemijskih parametara između dvije skupine dobivene prema medijanu omjera ECW/TBW (45,25%)

| PARAMETAR | ECW/TBW (%) N=104 | | <i>p</i> - vrijednost |
|------------------------------|----------------------|------------------|--------------------------|
| | < 45,25 | > 45,25 | |
| Biokemijski parametri | | | |
| GUK (mmol/L)* | 6,3 (5,9-8,1) | 6,0 (5,6 - 6,9) | 0,057 |
| Albumin (g/L)* | 43,0 (41,0-5,0) | 41,0 (38,0-43,0) | <0,001 |
| Ukupni proteini (g/L) | 72,1 ± 4,3 | 70,0 ± 4,2 | 0,017 |
| Trigliceridi (mmol/L)* | 1,2 (1,0-1,9) | 1,2 (1,0-1,6) | 0,927 |
| LDL (mmol/L) | 3,4 ± 1,1 | 3,2 ± 1,0 | 0,376 |

Tablica 7. Razlike biokemijskih parametara između dvije skupine dobivene prema medijanu omjera ECW/TBW (45,25%) – nastavak

| PARAMETAR | ECW/TBW (%) N=104 | | <i>p</i> - vrijednost |
|------------------------------------|----------------------|---------------------|--------------------------|
| | < 45,25 | > 45,25 | |
| Biokemijski parametri | | | |
| Ukupni kolesterol (mmol/L)* | 5,2 (4,5-6,0) | 5,2 (4,3-6,1) | 0,812 |
| Željezo (μmol/L)* | 10,2 (7,5-16,9) | 10,0 (5,0-14,0) | 0,149 |
| UIBC (μmol/L)* | 47,0 (40,3-61,0) | 47,7 (39,0-58,0) | 0,832 |
| TIBC (μmol/L)* | 60,0 (53,0-72,0) | 59,5 (52,3-69,5) | 0,447 |
| Feritin (μg/L)* | 84,0 (20,5-198,5) | 54,0 (21,5-133,0) | 0,150 |
| CRP (mg/L)* | 3,7 (1,9-9,9) | 3,7 (1,4-15,4) | 0,673 |
| Hemoglobin (g/L)* | 137,5 (126,0-151,8) | 131,0 (115,3-144,5) | 0,024 |
| CAR* | 0,1 (0,0-0,2) | 0,1 (0,0-0,4) | 0,557 |

GUK - glukoza u krvi; LDL - lipoprotein male gustoće; UIBC - nezasićeni kapacitet vezanja željeza; TIBC - ukupni kapacitet vezanja željeza; CRP - C-reaktivni protein; CAR- omjer CRP-a i albumina
Vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± SD

*Vrijednosti su izražene medijanom i interkvartilnim rasponom (25-75)

p<0,05 ispitano Mann – Whitneyevim testom za nezavisne neparametrijske varijable

Skupina s nižim omjerom ECW/TBW bila je mlađa (p=0,009) i imala veću TM (p<0,001), ITM (p=0,037), viscelarno masno tkivo (p<0,001), PhA (p<0,001) te SMI (p<0,001), albumin (p<0,001) i hemoglobina (p<0,05) u usporedbi sa skupinom s višim omjerom ECW/TBW (tablica 6 i 7). S godinama se TBW i ICW progresivno smanjuju usporedno s gubitkom mišićne mase i snage mišića povezanim sa starenjem. Starenje je obilježeno sporim i postupnim procesom dehidracije i visokim osmotskim stresom što uzrokuje kontrakciju stanice te oštećenu strukturu i funkciju proteina unutar stanice zbog procesa povezanih s upalom (Park i sur., 2021). Lorenzo i sur. (2019) su izvjestili o porastu ECW sa starenjem, osobito među osoba s invaliditetom ili promijenjenim zdravstvenim stanjem.

Hirashima i sur. (2021) su istraživali antropometrijske i biokemijske parametre pacijenata oboljelih od raka pluća. Kod skupine s nižim omjerom ECW/TBW (< 0,4) bio je prisutan značajno viši ITM (p=0,005), SMI (p=0,027), PhA (p<0,001) te serumski albumin (p=0,004) nego kod skupine s višim omjerom ECW/TBW (≥ 0,4). Noda i suradnici (2020) su u svom istraživanju pacijente oboljele od raka pluća podijelili u dvije skupine, skupinu s ECW/TBW <

0,4 i skupinu s $ECW/TBW \geq 0,4$. Skupina s $ECW/TBW \geq 0,4$ je imala značajno niži medijan koncentracije albumina u serumu u odnosu na skupinu s omjerom $ECW/TBW < 0,4$ ($p=0,002$). Nishiyama i sur. (2018) istraživali su utjecaj malnutricije, utvrđene pomoću SGA, na vrijednosti PhA i distribuciju vode u tijelu kod pacijenata s bolestima probavnog sustava, od koji je 82,5 % pacijenata imalo kolorektalni karcinom. Pacijenti s malnutricijom u odnosu na normalno uhranjene imali su niže vrijednosti PhA ($^{\circ}$) ($5,5 \pm 0,9$ naspram $6,5 \pm 0,7$ ($p=0,002$)), serumskog albumina (39 (36-42) naspram 42 (46-50) ($p=0,012$)) te više vrijednosti omjera ECW/TBW (%) ($49,3 \pm 3,8$ naspram $46,3 \pm 3,5$ ($p=0,047$)).

Zheng i sur. (2022) istraživali su status hidracije kod pacijenata oboljelih od karcinoma probavnog sustava, te je otkriveno da su stariji pacijenti imali viši omjer ECW/TBW , a rizik od malnutricije bio je značajno veći kod pacijenata koji su imali veći omjer ECW/TBW nego kod pacijenata s manjim omjerom. Nutritivni status procijenjen je pomoću smjernica Inicijative globalnog vodstva za malnutriciju (engl. *Global Leadership Initiative on Malnutrition, GLIM*) iz 2019. Dakle, pacijenti s malnutricijom imaju viši omjer ECW/TBW od onih s normalnim stanjem uhranjenosti (Zheng i sur., 2022). Također, viši omjer ECW/TBW pokazuje lošiju prognozu kod pacijenata s malnutricijom. U usporedbi s pacijentima koji su dobro uhranjeni i imaju niski omjer ECW/TBW , pacijenti s malnutricijom i visokim omjerom ECW/TBW imali su veći rizik od smrti (Ge i sur., 2022).

Lee i sur. (2015) procjenjivali su nutritivan status kod 66 kritično bolesnih pacijenata liječenih u jedinici intenzivnog liječenja. Nutritivni status je procijenjen na temelju razine albumina u serumu i ukupnog broja limfocita. Pokazalo se da su rezultati BIA, PhA te ECW i ECW/TBW značajno povezani sa stanjem uhranjenosti. Konkretno, PhA, pokazatelj zdravlja stanične membrane, bio je viši u skupini normalno uhranjenih pacijenata, dok je indeks edema (ECW/TBW) bio viši u skupini pacijenata s malnutricijom. Kod pacijenata koji nisu preživjeli, PhA je bio značajno niži, a omjer ECW/TBW viši nego kod preživjelih.

Noda i sur. (2020) istraživali su odnose između omjera ECW/TBW i kliničkih ishoda nakon liječenja uznapredovalog raka pluća kod 75 bolesnika. Istraživanje je otkrilo da stanje prekomjerne hidracije ($ECW/TBW \geq 0,4$) predviđa neuspjeh liječenja kemoterapijom i/ili inhibitorima imunoloških kontrolnih točaka među pacijentima s uznapredovalim rakom pluća. Osim toga, nehematološki štetni događaji, kao što su anoreksija i infekcija, bili su češći u skupini s omjerom $ECW/TBW \geq 0,4$. Dakle, omjer $ECW/TBW \geq 0,4$ bio je značajno povezan s neuspjehom liječenja nakon 1 godine, stoga omjer $ECW/TBW \geq 0,4$ može biti objektivan

parametar za predviđanje terapijske trajnosti kod uznapredovalog raka pluća (Noda i sur., 2020).

Tablica 8. Razlike prikazanih parametara između dvije skupine dobivene prema medijanu omjera ECW/TBW (45,25%)

| PARAMETAR | | ECW/TBW N=104 | | <i>p</i> - vrijednost |
|-----------------------------------|---------------------------|------------------|---------|--------------------------|
| | | < 45,25 | > 45,25 | |
| Spol | M | 75,4 % | 24,6 % | <0,001 |
| | Ž | 7,9 % | 92,1 % | |
| SARC-F | < 4 | 51,8 % | 48,2% | 0,321 |
| | ≥ 4 | 38,9 % | 61,1 % | |
| NRS 2002 | < 3 | 51,9 % | 48,1 % | 0,491 |
| | ≥ 3 | 44,0 % | 56,0 % | |
| ITM (kg/m²) | normalna uhranjenost | 26,7 % | 73,3 % | 0,004 |
| | prekomjerna tjelesna masa | 65,9 % | 34,1 % | |
| | pretilost | 50,0 % | 50,0 % | |

ITM – indeks tjelesne mase
p<0,05 ispitano χ^2 testom

Prema podacima prikazanim u tablici 8, niži omjer ECW/TBW bio je značajno dominantniji u muškaraca ($p<0,001$) i među pacijentima s prekomjernom tjelesnom masom ($p<0,05$). Rezultati upitnika SARC-F i NRS 2002 nisu se statistički značajno razlikovali između dvije promatrane skupine. U istraživanju provedenom na 146 zdravih volontera u dobi od 60 godina ili starijih u kojem su Malczyk i sur. (2016) nastojali utvrditi najbolje prognostičke parametre za brzu procjenu statusa volumena tekućine u kontekstu stanja uhranjenosti i ravnoteže vode, izmjereni omjer ECW/TBW bio je veći u zdravih starijih žena (46,76 %) nego u muškaraca (43,66 %).

Procjena dehidracije pomoću BIA i omjera ECW/TBW može biti dobar prediktor promjena sastava tijela, koje su povezane sa sarkopenijom. Tijekom dehidracije, niski krvni tlak i perfuzija dovode do smanjenja mišićnog krvotoka, što ubrzava gubitak mišića (Martins i sur., 2021). Dosadašnja istraživanja su pokazala da bolesnici s uznapredovalim rakom često doživljavaju degenerativni gubitak mase i snage skeletnih mišića (Ge i sur., 2022). Martins i sur. (2021) pronašli su pozitivnu, iako nisku korelaciju između rezultata SARC-F upitnika i omjera ECW/TBW kod pacijenata s karcinomom probavnog sustava. Ovaj nalaz ukazuje na vjerojatnost gubitka funkcije mišića zbog nakupljanja izvanstanične vode. Stoga je procjena dehidracije

nužna kao prediktor komplikacija povezanih s prognozom i ishodima sarkopenije (Martins i sur., 2021).

4.4.1. KORELACIJE ANTROPOMETRIJSKIH I BIOKEMIJSKIH PARAMETARA S OMJEROM ECW/TBW

Ispitivanjem međuovisnosti omjera ECW/TBW i antropometrijskih i biokemijskih parametara korišteno je statističko mjerenje linearne korelacije između dvije varijable (Spearmanov koeficijent korelacije). Rezultati su prikazani u tablicama 9 i 10.

Tablica 9. Vrijednosti koeficijenata korelacije između ECW/TBW i dobi te antropometrijskih parametara

| PARAMETAR | ECW/TBW N=104 | |
|------------------------------------|------------------|--------------|
| | r | p-vrijednost |
| Antropometrijski parametri | | |
| Dob | 0,402 | <0,001 |
| TM (kg) | -0,408 | <0,001 |
| TV (cm) | -0,500 | <0,001 |
| ITM (kg/m²) | -0,135 | 0,173 |
| Masna masa (kg) | 0,074 | 0,456 |
| Nemasna masa (kg) | -0,683 | <0,001 |
| Mišićna masa (kg) | -0,659 | <0,001 |
| Visceralno masno tkivo (kg) | -0,519 | <0,001 |
| TBW (kg) | -0,786 | <0,001 |
| TBW (kg/%) | -0,560 | <0,001 |
| ICW (kg) | -0,860 | <0,001 |
| Fazni kut (°) | -0,703 | <0,001 |
| SMI (kg/m²) | -0,581 | <0,001 |

TM – tjelesna masa; TV – tjelesna visina; ITM – indeks tjelesne mase; ECW/TBW – izvanstanična tekućina/ ukupna tjelesna tekućina; TBW – ukupna tjelesna tekućina; ICW – unutarstanična tekućina; PhA – fazni kut; SMI – sarkopenijski indeks
p<0,05 ispitano Spearmanovim rho testom

Tablica 10. Vrijednosti koeficijenta korelacije između ECW/TBW i biokemijskih parametara

| PARAMETAR | ECW/TBW N=104 | |
|-----------------------------------|------------------|--------------|
| | r | p-vrijednost |
| Biokemijski parametri | | |
| GUK (mmol/L) | -0,171 | 0,083 |
| Albumin (g/L) | -0,390 | <0,001 |
| Ukupni proteini (g/L) | -0,242 | 0,015 |
| Trigliceridi (mmol/L) | -0,037 | 0,724 |
| LDL (mmol/L) | -0,119 | 0,266 |
| Ukupni kolesterol (mmol/L) | -0,034 | 0,745 |
| Željezo (μmol/L) | -0,195 | 0,054 |
| UIBC (μmol/L) | -0,007 | 0,944 |
| TIBC (μmol/L) | -0,044 | 0,670 |
| Feritin (μg/L) | -0,184 | 0,069 |
| CRP (mg/L) | -0,019 | 0,847 |
| Hemoglobin (g/L) | -0,295 | 0,002 |
| CAR | 0,109 | 0,277 |

GUK - glukoza u krvi; LDL - lipoprotein male gustoće; UIBC - nezasićeni kapacitet vezanja željeza; TIBC - ukupni kapacitet vezanja željeza; CRP - C-reaktivni protein; CAR- omjer CRP-a i albumina
p<0,05 ispitano Spearmanovim rho testom

Pozitivna korelacija pokazala se između omjera ECW/TBW i dobi (p<0,001) (tablica 9). Obzirom da je koeficijent korelacije u intervalu $0,26 < r < 0,50$, prisutna je slaba povezanost. Pozitivan predznak korelacije znači da s porastom dobi također dolazi do porasta omjera ECW/TBW parametra, odnosno da se starenjem se povećava omjer ECW/TBW. Istraživanja zdravih starijih osoba pokazala su značajnu pozitivnu korelaciju između omjera ECW/TBW i dobi. Omjer ECW/TBW se značajno povećao s dobi, osobito nakon 65 godina (Malczyk i sur., 2016). Pozitivna korelacija između omjera ECW/TBW i dobi uočena je i kod pacijenata s uznapredovalim karcinomima (Zheng i sur., 2022). Istraživanja ukazuju na to da se mora obratiti pozornost na metabolizam tekućine starijih pacijenata kako bi se unaprijed identificirale abnormalne promjene (Zheng i sur., 2022).

Negativne korelacije uočene su između omjera ECW/TBW i TM (p<0,001), PhA (p<0,001), SMI (p<0,001) (tablica 9) te omjera ECW/TBW i serumskog albumina (p<0,001) i hemoglobina (p<0,001) (tablica 10). Koeficijent korelacije za omjer ECW/TBW i TM te omjer ECW/TBW i serumski hemoglobin je u intervalu $0,26 < r < 0,50$ što znači da je prisutna slaba povezanost između parametara, dok je koeficijent korelacije za omjer ECW/TBW i SMI te omjer

ECW/TBW i serumski albumin u intervalu $0,51 < r < 0,75$ što znači da je povezanost između parametara umjerena do dobra. Negativan predznak navedenih korelacija znači da porast navedenih antropometrijskih i biokemijskih parametara uzrokuje pad omjera ECW/TBW.

U usporedbi s rezultatima ovog istraživanja, rezultati istraživanja koje su proveli Lee i sur. (2015) na 66 bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja, također pokazuju značajne korelacije ECW/TBW i biokemijskih parametara albumina i hemoglobina. Omjer ECW/TBW bio je negativno povezan sa serumskim albuminom ($r=-0,412$, $p<0,001$) i hemoglobinom ($r=-0,335$, $p<0,001$). Rezultati su pokazali i statistički značajnu negativnu povezanost između omjera ECW/TBW i ITM ($r=-0,351$, $p<0,001$), međutim takva povezanost u ovom istraživanju nije bila statistički značajna.

5. ZAKLJUČCI

Na temelju dobivenih rezultata istraživanja kojem je cilj bio procijeniti nutritivni status pacijenata koji boluju od kolorektalnog karcinoma te utvrditi postoji li povezanosti između antropometrijskih i biokemijskih parametara i omjera ECW/TBW prilikom postavljanja dijagnoze, može se zaključiti sljedeće:

1. Pacijenti u trenutku dijagnoze imaju narušeni nutritivni status, rizik od malnutricije prisutan je u čak 24 % ispitanika, u više od polovice ispitanika prisutne su snižene vrijednosti željeza (53,1 %) i hemoglobina (54,6 %). Također, prisutne su i snižene vrijednosti albumina u 34,7 % pacijenata te povišene vrijednosti CRP-a i GUK u 43,1 %, odnosno 40,4 % pacijenata. Rizik od sarkopenije zabilježen je kod 17,3 % pacijenata.
2. Skupina pacijenata s nižim omjerom ECW/TBW imala je sveukupno bolji nutritivni status, značajno više vrijednosti parametara kao što su PhA i SMI te više koncentracije albumina u serumu i hemoglobina u krvi u usporedbi sa skupinom koja je imala viši omjer ECW/TBW ($p < 0,05$).
3. Niži omjer ECW/TBW bio je značajno dominantniji u muškaraca i među pacijentima s prekomjernom tjelesnom masom ($p < 0,05$). To ukazuje na spolne i tjelesne karakteristike koje mogu utjecati na omjer ECW/TBW.
4. Omjer ECW/TBW raste s godinama, a opada s povećanjem TM, PhA, SMI, serumskog albumina i hemoglobina ($p < 0,05$).

6. LITERATURA

Abancens M, Bustos V, Harvey H, McBryan J, Harvey BJ (2020) Sexual Dimorphism in Colon Cancer. *Front Oncol* **10**, 607909. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.607909>

Abe Vicente M, Barão K, Silva TD, Forones NM (2013) What are the most effective methods for assessment of nutritional status in outpatients with gastric and colorectal cancer?. *Nutr hosp* **28**, 585–591. <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.3.6413>

Aleixo GFP, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB, Battaglini CL, Williams GR (2020) Bioelectrical Impedance Analysis for the Assessment of Sarcopenia in Patients with Cancer: A Systematic Review. *Oncologist* **25**, 170–182. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0600>

Almasaudi AS, Dolan RD, Edwards CA, McMillan DC (2020) Hypoalbuminemia Reflects Nutritional Risk, Body Composition and Systemic Inflammation and Is Independently Associated with Survival in Patients with Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* **12**, 1986. <https://doi.org/10.3390/cancers12071986>

Alsaif SH, Rogers AC, Pua P, Casey PT, Aherne GG, Brannigan AE, i sur. (2021) Preoperative C-reactive protein and other inflammatory markers as predictors of postoperative complications in patients with colorectal neoplasia. *World J Surg Oncol* **19**, 74. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02142-4>

Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (2017) Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* **66**, 683-691. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>

Bahat G, Ozkok S, Kilic C, Karan MA (2021) SARC-F Questionnaire Detects Frailty in Older Adults. *J Nutr Health Aging* **25**, 448-453. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1543-9>

Baidoun F, Elshiwiy K, Elkeraie Y, Merjaneh Z, Khoudari G, Sarmini MT, i sur. (2021) Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr drug targets*

22, 998–1009. <https://doi.org/10.2174/1389450121999201117115717>

Banaste N, Rousset P, Mercier F, Rieussec C, Valette PJ, Glehen O, i sur. (2018) Preoperative nutritional risk assessment in patients undergoing cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal carcinomatosis. *Int J Hyperthermia* **34**, 589–594. <https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1371342>

Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN Jr (2005) Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* **82**, 49-52. <https://doi.org/10.1093/ajcn.82.1.49>

Bardou M, Barkun AN, Martel M (2013) Obesity and colorectal cancer. *Gut* **62**, 933–947. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304701>

Behne TEG, Dock-Nascimento DB, Sierra JC, Rodrigues HHNP, Palauro ML, Andreo F, i sur. (2020) Association between preoperative potential sarcopenia and survival of cancer patients undergoing major surgical procedures. *Rev Col Bras Cir* **47**, e20202528. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20202528>

Bhurosy T, Jishan A, Boland PM, Lee YH, Heckman CJ (2022) Underdiagnosis of iron deficiency anemia among patients with colorectal cancer: an examination of electronic medical records. *BMC Cancer* **22**, 435. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09542-z>

Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Haug U (2007) Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening. *Br J Cancer* **96**, 828-831. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603628>

Brenner H, Kloor M, Pox CP (2014) Colorectal cancer. *Lancet* **383**, 1490–1502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61649-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61649-9)

Buccafusca G, Proserpio I, Tralongo AC, Rametta Giuliano S, Tralongo P (2019) Early colorectal cancer: diagnosis, treatment and survivorship care. *Crit Rev Oncol Hematol* **136**, 20-

30. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.01.023>

Burden ST, Hill J, Shaffer JL, Todd C (2010) Nutritional status of preoperative colorectal cancer patients. *J Hum Nutr Diet* **23**, 402-407. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2010.01070.x>

Chardalias L, Papaconstantinou I, Gklavas A, Politou M, Theodosopoulos T (2023) Iron Deficiency Anemia in Colorectal Cancer Patients: Is Preoperative Intravenous Iron Infusion Indicated? A Narrative Review of the Literature. *Cancer Diagn Progn* **3**, 163-168. <https://doi.org/10.21873/cdp.10196>

Choi Y, Kim N (2023) Sex Difference of Colon Adenoma Pathway and Colorectal Carcinogenesis. *World J Mens Health* 10.5534/wjmh.230085. Advance online publication. <https://doi.org/10.5534/wjmh.230085>

Colton T (1974) *Statistics in medicine*. Little Brown and Company, New York.

Cui G, Zhang T, Ren F, Feng WM, Yao Y, Cui J, i sur. (2015) High Blood Glucose Levels Correlate with Tumor Malignancy in Colorectal Cancer Patients. *Med Sci Monit* **21**, 3825–3833. <https://doi.org/10.12659/msm.894783>

Collado M, Castillo M, Muñoz de Mier GJ, de la Pinta C, Peña C (2023) The Diet as a Modulator of Tumor Microenvironment in Colorectal Cancer Patients. *Int J Mol Sci* **24**, 7317. <https://doi.org/10.3390/ijms24087317>

Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB (2019) Colorectal cancer. *Lancet* **394**, 1467–1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)

Ge YZ, Ruan GT, Zhang Q, Dong WJ, Zhang X, Song MM, i sur. (2022) Extracellular water to total body water ratio predicts survival in cancer patients with sarcopenia: a multi-center cohort study. *Nutr Metab (Lond)* **19**, 34. <https://doi.org/10.1186/s12986-022-00667-3>

Gomes TLN, Soares JDP, Borges TC, Pichard C, Pimentel GD (2020) Phase angle is not

associated with fatigue in cancer patients: the hydration impact. *Eur J Clin Nutr* **74**, 136973. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0597-4>

Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, i sur. (2004) Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* **80**, 1634–8. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1634>

Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, King J, Vashi PG, Grutsch JF, i sur. (2008) The relationship between bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in advanced colorectal cancer. *Nutr J* **7**, 19. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-7-19>

Gupta A, Gupta E, Hilsden R, Hawel JD, Elnahas AI, Schlachta CM, i sur. (2021) Preoperative malnutrition in patients with colorectal cancer. *Can J Surg* **64**, E621–E629. <https://doi.org/10.1503/cjs.016820>

Gvirtzman R, Livovsky DM, Tahover E, Goldin E, Koslowsky B (2021) Anemia can predict the prognosis of colorectal cancer in the pre-operative stage: a retrospective analysis. *World J Surg Oncol* **19**, 341. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02452-7>

Hersberger L, Bargetzi L, Bargetzi A, Tribolet P, Fehr R, Baechli V, i sur. (2020) Nutritional risk screening (NRS 2002) is a strong and modifiable predictor risk score for short-term and long-term clinical outcomes: secondary analysis of a prospective randomised trial. *Clin Nutr* **39**, 2720-2729. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.11.041>

Hirashima T, Noda Y, Suzuki H, Nasu S, Tanaka A, Morishita N, i sur. (2021) Extracellular Water-to-total Body Water Ratio as an Objective Biomarker for Frailty in Lung Cancer Patients. *Anticancer Res* **41**, 1655–1662. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14928>

Ho CH, Yu YB, Wu PH (2008) The prevalence of iron deficiency anemia and its clinical implications in patients with colorectal carcinoma. *J Chin Med Assoc* **71**, 119-122. [https://doi.org/10.1016/S1726-4901\(08\)70002-9](https://doi.org/10.1016/S1726-4901(08)70002-9)

Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi J, John A, i sur. (2022) Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers* **14**, 1732. <https://doi.org/10.3390/cancers14071732>

Hu WH, Cajas-Monson LC, Eisenstein S, Parry L, Cosman B, Ramamoorthy S (2015) Preoperative malnutrition assessments as predictors of postoperative mortality and morbidity in colorectal cancer: an analysis of ACS-NSQIP. *Nutr J* **14**, 91. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0081-5>

Huang CH, Lue KH, Hsieh TC, Liu SH, Wang TF, Peng TC (2020) Association Between Sarcopenia and Clinical Outcomes in Patients With Esophageal Cancer Under Neoadjuvant Therapy. *Anticancer Res* **40**, 1175–1181. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14060>

IARC (2020). IARC-International Agency for Research on Cancer, <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/191-croatia-fact-sheets.pdf>. [Pristupljeno 16. svibnja 2023.](https://doi.org/10.21873/anticancer.14060)

Ikeguchi M, Ashida K (2017) Prognostic Significance of C-reactive Protein/Albumin Ratio in Patients with Locally Advanced Unresectable Colorectal Cancer. *Indian J Surg Oncol* **8**, 263–266. <https://doi.org/10.1007/s13193-017-0639-0>

Jeon JY, Jeong DH, Park MG, Lee JW, Chu SH, Park JH, i sur. (2013) Impact of diabetes on oncologic outcome of colorectal cancer patients: colon vs. rectal cancer. *PLoS One* **8**, e55196. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055196>

Jia ZY, Yang J, Tong DN, Peng JY, Zhang ZW, Liu WJ, i sur. (2015) Screening of nutritional risk and nutritional support in general surgery patients: a survey from Shanghai, China. *Int Surg* **100**, 841-8. <https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-14-00245.1>

Joo HJ, Lee HS, Jang BI, Kim DB, Kim JH, Park JJ, i sur. (2023) Sex-specific differences in colorectal cancer: A multicenter retrospective cohort study. *Cancer Rep (Hoboken)* **6**, e1845.

<https://doi.org/10.1002/cnr2.1845>

Karin M, Bogut A, Hojsak I, Babić E, Volarić M, Bevanda M (2020) Nutritional status and its effect on complications in patients with colorectal cancer. *Wien Klin Wochenschr* **132**, 431–437. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01671-4>

Kigawa N, Budhathoki S, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S (2017) Association of plasma C-reactive protein level with the prevalence of colorectal adenoma: the Colorectal Adenoma Study in Tokyo. *Sci Rep* **7**, 4456. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04780-9>

Kuriyan R (2018) Body composition techniques. *Indian J Med Res* **148**, 648–658. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1777_18

Kwag SJ, Kim JG, Kang WK, Lee JK, Oh ST (2014) The nutritional risk is a independent factor for postoperative morbidity in surgery for colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res* **86**, 206-211. <https://doi.org/10.4174/astr.2014.86.4.206>

Kwon HY, Kim BR, Kim YW (2019) Association of preoperative anemia and perioperative allogenic red blood cell transfusion with oncologic outcomes in patients with nonmetastatic colorectal cancer. *Curr Oncol* **26**, e357–e366. <https://doi.org/10.3747/co.26.4983>

Lee Y, Kwon O, Shin CS, Lee SM (2015) Use of bioelectrical impedance analysis for the assessment of nutritional status in critically ill patients. *Clin Nutr Res* **4**, 32–40. <https://doi.org/10.7762/cnr.2015.4.1.32>

Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski T, Strykowska-Góra A, Rudzki S (2022) Risk Factors for the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Cancer control* **29**, 10732748211056692. <https://doi.org/10.1177/10732748211056692>

Li Y, Deng JJ, Jiang J (2023) Relationship between body mass index and short-term postoperative prognosis in patients undergoing colorectal cancer surgery. *World J Clin Cases* **11**, 2766-2779. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i12.2766>

Li J, Deng Y, Zhang M, Cheng Y, Zhao X, Ji Z (2019) Prognostic value of radiologically determined sarcopenia prior to treatment in urologic tumors: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **98**, e17213. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017213>

Liu L, Liu L, Liang LC, Zhu ZQ, Wan X, Dai HB, Huang Q (2018) Impact of Preoperative Anemia on Perioperative Outcomes in Patients Undergoing Elective Colorectal Surgery. *Gastroenterol Res Pract* **2018**, 2417028. <https://doi.org/10.1155/2018/2417028>

Lorenzo I, Serra-Prat M, Yébenes JC (2019) The Role of Water Homeostasis in Muscle Function and Frailty: A Review. *Nutrients* **11**, 1857. <https://doi.org/10.3390/nu11081857>

Lukaski HC, Kyle UG, Kondrup J (2017) Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: phase angle and impedance ratio. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **20**, 330–339. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000387>

Lv L, Sun X, Liu B, Song J, Wu D JH, Gao Y, i sur. (2022) Genetically Predicted Serum Albumin and Risk of Colorectal Cancer: A Bidirectional Mendelian Randomization Study. *Clin Epidemiol* **14**, 771-778. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S367547>

Malczyk E, Dzięgielewska-Gęsiak S, Fatyga E, Ziółko E, Kokot T, Muc-Wierzgon M (2016) Body composition in healthy older persons: role of the ratio of extracellular/total body water. *J Biol Regul Homeost Agents* **30**, 767-772.

Malmstrom TK, Morley JE (2013) SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* **14**, 531–532. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.018>

Martins AR, Soares JDP, Siqueira JM, Pimentel GD (2021) Correlation between the SARC-F Score and Hydration Status in Older Gastrointestinal Cancer Outpatients. *J Nutr Health Aging* **25**, 748–750. <https://doi.org/10.1007/s12603-021-1619-1>

Matsui M, Nishikawa H, Goto M, Asai A, Ushiro K, Ogura T, i sur. (2021) Prognostic Impact

of the SARC-F Score in Gastrointestinal Advanced Cancers. *Cancers (Basel)* **14**, 10. <https://doi.org/10.3390/cancers14010010>

Mills KT, Bellows CF, Hoffman AE, Kelly TN, Gagliardi G (2013) Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* **56**, 1304-1319. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e3182a479f9>

Moghadamyeghaneh Z, Hwang G, Hanna MH, Phelan MJ, Carmichael JC, Mills SD, i sur. (2015) Even modest hypoalbuminemia affects outcomes of colorectal surgery patients. *Am J Surg* **210**, 276–284. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.12.038>

Moya P, Soriano-Irigaray L, Ramirez JM, Garcea A, Blasco O, Blanco FJ, i sur. (2016) Perioperative Standard Oral Nutrition Supplements Versus Immunonutrition in Patients Undergoing Colorectal Resection in an Enhanced Recovery (ERAS) Protocol: A Multicenter Randomized Clinical Trial (SONVI Study). *Medicine* **95**, e3704. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003704>

Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Martín-Montañez E, Auerbach M (2014) Perioperative anemia management in colorectal cancer patients: a pragmatic approach. *World J Gastroenterol* **20**, 1972–1985. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i8.1972>

Murphy N, Song M, Papadimitriou N, Carreras-Torres R, Langenberg C, Martin RM, i sur. (2022) Associations Between Glycemic Traits and Colorectal Cancer: A Mendelian Randomization Analysis. *J Natl Cancer Inst* **114**, 740–752. <https://doi.org/10.1093/jnci/djac011>

Nguyen SP, Bent S, Chen YH, Terdiman JP (2009) Gender as a risk factor for advanced neoplasia and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **7**, 676–81.e813. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.01.008>

Nimptsch K, Aleksandrova K, Fedirko V, Jenab M, Gunter MJ, Siersema PD, i sur. (2022) Pre-diagnostic C-reactive protein concentrations, CRP genetic variation and mortality among individuals with colorectal cancer in Western European populations. *BMC Cancer* **22**, 695.

<https://doi.org/10.1186/s12885-022-09778-9>

Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S, Takeuchi T, Goto M, Ogura T, i sur. (2021) Screening Tools for Sarcopenia. *In vivo* **35**, 3001–3009. <https://doi.org/10.21873/invivo.12595>

Nishiyama VKG, Albertini SM, Moraes CMZG, Godoy MF, Netinho JG (2018) MALNUTRITION AND CLINICAL OUTCOMES IN SURGICAL PATIENTS WITH COLORECTAL DISEASE. *Arq Gastroenterol* **55**, 397–402. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-85>

Noda Y, Suzuki H, Kanai T, Samejima Y, Nasu S, Tanaka A, i sur. (2020) The Association Between Extracellular Water-to-Total Body Water Ratio and Therapeutic Durability for Advanced Lung Cancer. *Anticancer Res* **40**, 3931–3937. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14384>

Páramo-Zunzunegui J, Ramos-Carrasco A, Alonso-García M, Cuberes-Montserrat R, Rodríguez-Caravaca G, Durán-Poveda M (2020) Altered Preoperative Nutritional Status in Colorectal Cancer: A Not So Infrequent Issue. *J Nutr Metab* **2020**, 5049194. <https://doi.org/10.1155/2020/5049194>

Park KS, Lee GY, Seo YM, Seo SH, Yoo JI (2021) The relationship between extracellular water-to-body water ratio and sarcopenia according to the newly revised Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update. *Aging Clin Exp Res* **33**, 2471–2477. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01766-y>

Patel SG, Ahnen DJ (2018) Colorectal Cancer in the Young. *Curr Gastroenterol Rep* **20**, 15. <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0618-9>

Pędziwiatr M, Mavrikis J, Witowski J, Adamos A, Major P, Nowakowski M, i sur. (2018) Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery. *Med Oncol* **35**, 95. <https://doi.org/10.1007/s12032-018-1153-0>

Pellegrino L, Pagano E, Allaix ME, Morino M, Muratore A, Massucco P, i sur. (2021) Perioperative Care in Colorectal Cancer Surgery before a Structured Implementation Program of the ERAS Protocol in a Regional Network. The Piemonte EASY-NET Project. *Healthcare* **10**, 72. <https://doi.org/10.3390/healthcare10010072>

Rawla P, Sunkara T, Barsouk A (2019) Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz gastroenterol* **14**, 89–103. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.81072>

Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Arłukowicz T, Przybyłowicz KE (2021) A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers* **13**, 2025. <https://doi.org/10.3390/cancers13092025>

Schaffler-Schaden D, Mittermair C, Birsak T, Weiss M, Hell T, Schaffler G, i sur. (2020) Skeletal muscle index is an independent predictor of early recurrence in non-obese colon cancer patients. *Langenbecks Arch Surg* **405**, 469–477. <https://doi.org/10.1007/s00423-020-01901-3>

Schiesser M, Müller S, Kirchhoff P, Breitenstein S, Schäfer M, Clavien PA (2008) Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery. *Clin Nutr* **27**, 565-570. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2008.01.010>

Schmuck R, Gerken M, Teegen EM, Krebs I, Klinkhammer-Schalke M, Aigner F, i sur. (2020) Gender comparison of clinical, histopathological, therapeutic and outcome factors in 185,967 colon cancer patients. *Langenbecks Arch Surg* **405**, 71–80. <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01850-6>

Schwegler I, von Holzen A, Gutzwiller JP, Schlumpf R, Mühlebach S, Stanga Z (2010) Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* **97**, 92-97. <https://doi.org/10.1002/bjs.6805>

Serón-Arbeloa C, Labarta-Monzón L, Puzo-Foncillas J, Mallor-Bonet T, Lafita-López A, Bueno-Vidales N, i sur. (2022) Malnutrition Screening and Assessment. *Nutrients* **14**, 2392. <https://doi.org/10.3390/nu14122392>

Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF (2016) Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer* **57**, 58-67. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.12.030>

Shi J, Xie H, Ruan G, Ge Y, Lin S, Zhang H, i sur. (2022) Sex differences in the association of phase angle and lung cancer mortality. *Front Nutr* **9**, 1061996. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1061996>

Souza NC, Avesani CM, Prado CM, Martucci RB, Rodrigues VD, de Pinho NB, i sur. (2021) Phase angle as a marker for muscle abnormalities and function in patients with colorectal cancer. *Clin Nutr* **40**, 4799–4806. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.06.013>

Swiderska M, Choromańska B, Dąbrowska E, Konarzewska-Duchnowska E, Choromańska K, Szczurko G, i sur. (2014) The diagnostics of colorectal cancer. *Contemp Oncol (Pozn)* **18**, 1–6. <https://doi.org/10.5114/wo.2013.39995>

Szefel J, Kruszewski WJ, Szajewski M, Ciesielski M, Danielak A (2020) Bioelectrical Impedance Analysis to Increase the Sensitivity of Screening Methods for Diagnosing Cancer Cachexia in Patients with Colorectal Cancer. *J Nutr Metab* **2020**, 3874956. <https://doi.org/10.1155/2020/3874956>

Thanikachalam K, Khan G (2019) Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients* **11**, 164. <https://doi.org/10.3390/nu11010164>

Toiyama Y, Shimura T, Yasuda H, Fujikawa H, Okita Y, Kobayashi M, i sur. (2016) Clinical Burden of C-Reactive Protein/Albumin Ratio Before Curative Surgery for Patients with Gastric Cancer. *Anticancer Res* **36**, 6491–6498. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11248>

Tojek K, Banaszkiwicz Z, Budzyński J (2021) Body composition among patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Prz Gastroenterol* **16**, 47–55. <https://doi.org/10.5114/pg.2021.104736>

Thomas C, Mandrik O, Whyte S, Saunders CL, Griffin SJ, Usher-Smith JA (2021) Should colorectal cancer screening start at different ages for men and women? Cost-effectiveness analysis for a resource-constrained service. *Cancer Rep (Hoboken)* **4**, e1344. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1344>

Toriola AT, Cheng TY, Neuhouser ML, Wener MH, Zheng Y, Brown E, i sur. (2013) Biomarkers of inflammation are associated with colorectal cancer risk in women but are not suitable as early detection markers. *Int J Cancer* **132**, 2648–2658. <https://doi.org/10.1002/ijc.27942>

Valente KP, Almeida BL, Lazzarini TR, Souza VF, Ribeiro TSC, Guedes de Moraes RA, i sur. (2019) Association of Adductor Pollicis Muscle Thickness and Handgrip Strength with nutritional status in cancer patients. *PloS One* **14**, e0220334. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220334>

Vergara-Fernandez O, Trejo-Avila M, Salgado-Nesme N (2020) Sarcopenia in patients with colorectal cancer: A comprehensive review. *World J Clin Cases* **8**, 1188–1202. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i7.1188>

Vernia F, Longo S, Stefanelli G, Viscido A, Latella G (2021) Dietary Factors Modulating Colorectal Carcinogenesis. *Nutrients* **13**, 143. <https://doi.org/10.3390/nu13010143>

Wautier JL, Wautier MP (2022) Old and New Blood Markers in Human Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* **23**, 12968. <https://doi.org/10.3390/ijms232112968>

WHO (2010) A healthy lifestyle - WHO recommendations. WHO-World Health Organisation, <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>. Pristupljeno 26. rujna 2023.

WHO (2023) Colorectal cancer. WHO-World Health Organisation, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>. Pristupljeno 26. rujna 2023.

Williams GR, Al-Obaidi M, Dai C, Bhatia S, Giri S (2021) SARC-F for screening of sarcopenia among older adults with cancer. *Cancer* **127**, 1469–1475. <https://doi.org/10.1002/cncr.33395>

Weimann A (2017) Influence of nutritional status on postoperative outcome in patients with colorectal cancer - the emerging role of the microbiome. *Innov surg sci* **3**, 55–64. <https://doi.org/10.1515/iss-2017-0039>

Wimmer E, Glaus A (2022) Early identification of cancer-related malnutrition in patients with colorectal cancer before and after surgery: a literature review. *Support Care Cancer* **30**, 8775–8783. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07230-z>

Wong MCS, Huang J, Lok V, Wang J, Fung F, Ding H, i sur. (2021) Differences in Incidence and Mortality Trends of Colorectal Cancer Worldwide Based on Sex, Age, and Anatomic Location. *Clin Gastroenterol Hepatol* **19**, 955-966.e61. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.02.026>

Woo HD, Kim K, Kim J (2015) Association between preoperative C-reactive protein level and colorectal cancer survival: a meta-analysis. *Cancer Causes control* **26**, 1661–1670. <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0663-8>

Xie B, Sun Y, Sun J, Deng T, Jin B, Gao J (2022) Applicability of five nutritional screening tools in Chinese patients undergoing colorectal cancer surgery: a cross-sectional study. *BMJ Open* **12**, e057765. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-057765>

Yang Y, Wang G, He J, Ren S, Wu F, Zhang J, i sur. (2017) Gender differences in colorectal cancer survival: a meta-analysis. *Int J Cancer* **141**, 1942–1949. <https://doi.org/10.1002/ijc.30827>

Yang HM, Wang YZ, Liu XL, Ji W, Zheng KW, Li W, i sur. (2020) Predictive value of body composition analysis for the prognosis of patients with advanced gastrointestinal tumors. *J Nutr Oncol* **5**, 182-188. doi: 10.34175/jno202004005

Yoon SL, Grundmann O, Williams JJ, Gordan L, George TJ Jr (2018) Body composition changes differ by gender in stomach, colorectal, and biliary cancer patients with cachexia: Results from a pilot study. *Cancer Med* **7**, 3695–3703. <https://doi.org/10.1002/cam4.1665>

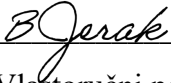
Yu GH, Li SF, Wei R, Jiang Z (2022) Diabetes and Colorectal Cancer Risk: Clinical and Therapeutic Implications. *J Diabetes res* **2022**, 1747326. <https://doi.org/10.1155/2022/1747326>

Zhou B, Shu B, Yang J, Liu J, Xi T, Xing Y (2014) C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* **25**, 1397-1405. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0445-8>

Zheng K, Lu J, Liu X, Ji W, Liu P, Cui J, i sur. (2022) The clinical application value of the extracellular-water-to-total-body-water ratio obtained by bioelectrical impedance analysis in people with advanced cancer. *Nutrition* **96**, 111567. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111567>

IZJAVA O IZVORNOSTI

Ja (BOŽICA JERAK) izjavljujem da je ovaj diplomski rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.


Vlastoručni potpis