

PREHRAMBENA PODPORA STAROSTNIKA Z RAKASTIM BOLENJEM

mag. Nada Kozjek-Rotovnik, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

UVOD

Rak je biološko heterogena bolezen.

Spremebe metabolizma zaradi sindroma rakaste kaheksije spadajo med osnovne značilnosti bolezenske slike bolnika z rakom.

PATOGENEZA KAHEKSIJE ZARADI RAKASTE BOLEZNI

Tako kot je sam rak bolezen s številnimi pojavnimi oblikami, ima tudi metabolna prizadetost zelo različne klinične manifestacije. Razvoj rakaste kaheksije je kompleksen in večslojen. Izguba telesne teže zaradi propada skeletnih mišic in deloma maščevja, je najbolj značilna (1,2), vendar je le ena izmed komponent tega sindroma. Bistvo sindroma kaheksije je na eni strani *vpliv rasti tumorja na bolnikov organizem in na drugi strani prizadetost organizma zaradi katabolnega vpliva protirakave terapije*. Oba dejavnika **skupaj** vplivata na metabolizem bolnika preko:

1. sprememb v neuroendokrinem sistemu
2. razvoja SIRS (sistemskega vnetnega odziva)
3. snovi, ki jih tvorijo tumorske celice.

Za spremembe v neuroendokrinem sistemu je značilno povečano izločanje stresnih hormonov: katekolaminov in občutljivosti na njih, kortizola, insulina zaradi pojava fenomene stresne insulinske resistance in ravnega hormona. Značilen je razvoj sindroma znižanega T3. Ta hormonska konstelacija vzdržuje katabolno stanje metabolizma in pomembno vpliva na razvoj **PEM (proteinsko-energetske malnutricije)**.

SIRS je sistemski vnetni odziv, ki se v organizmu razvije kot odgovor na poškodbo organizma. Osnovni mediatorji tega odziva so citokini. Citokini spadajo med glavne efektorske molekule patofiziologije rakaste kaheksije. Najbolj proučevani je verjetno TNF- α . Znano je, da pospešuje razgradnjo mišičnih proteinov in inhibira lipoproteinsko lipazo. Ta encim omogoča nalaganje trigliceridov iz krvi v maščobne celice. Zmanjšano aktivnost tega encima so pokazale študije na ljudeh in živalih s kahektičnim sindromom. Drugi znani citokini, ki ji povezujejo s sindromom rakave kaheksije so interlevkin-1, ki pospešuje sproščanje TNF- α iz makrofagov, interlevkin-6,

interferon alfa in gama in verjetno še številni drugi. V številnih kliničnih študijah so poskusili povezati serumski nivo citokinov in stopnjo kaheksije. Vzrok negativnih rezultatov teh študij je verjetno v tem, da te molekule delujejo kot avtokrini in parakrini prenašalci. Prav tako praviloma na celice telesa ne deluje en sam citokin, ampak je njihov vpliv skupen in kompleksen.

Tumorske celice tvorijo številne produkte, ki povzročajo najrazličnejše spremembe v organizmu. Nekatere poznamo in eden izmed značilnih produktov, ki prispeva k razvoju rakave kaheksije je PIF (proteolysis inducing factor). Ta faktor pospešuje razgradnjo telesnih proteinov in dodatno prispeva k razvoju PEM. V več raziskavah so potrdili obstoj kislega peptida z lipolitičnimi lastnostmi. Aktivnost tega peptida bi lahko razložila nekatere karakteristike kahektičnega sindroma (1). Potencialno terapevtsko sredstvo v terapiji kahektičnega sindroma naj bi bila EPA (eikozapentoična kislina), ki je antagonist tega tumorskega proteoglikana (3). To odkritje s področja farmakonutricije je pomembno predvsem, ker ponazarja smer razvoja sodobnih terapevtskih sredstev za zdravljenje rakaste kaheksije (4).

Pomembna oblika vpliva tumorskih dejavnikov na organizem je tudi stanje, ki ga opredelimo kot *paraneoplastični sindrom*. Faktorji, ki jih izločajo tumorske celice posnemajo delovanje nekaterih hormonov in povzročajo bolezenske spremembe, ki so značilne za pretirano izločanje teh hormonov. Klasičen primer je hipoglikemija, ki se lahko razvije pri tumorjih, ki sproščajo snov, ki je podobna insulinu IGF-II (insulinski rastni faktor II).

OSNOVNE METABOLNE SPREMEMBE PRI STAROSTNIKU Z RAKASTO BOLEZNIJO

Staranje je povezano z upadanjem mnogih funkcij telesa, ki so povezane s pešanjem telesnih tkiv in predvsem s propadanjem puste telesne mase. Raziskave pa vedno bolj kažejo, da je funkcionalno pešanje zaradi samega staranja veliko manjše kot smo mislili. V veliki meri so spremembe, ki spremljajo staranje povezane z neaktivnostjo, degenerativnimi boleznimi in preobremenitve telesnih struktur. Tako je popolnoma nemogoče ločiti učinek fiziološkega staranja in od staranja zaradi patoloških vzrokov. To pomeni, da starostniki niso uniformna skupina z enakimi prehrabnenimi zahtevami, ampak so njihove potrebe po hranilih odvisne od njihove **starosti in zdravstvenega stanja**.

V nedavno objavljenih prehrabnenih priporočilih ločijo starostnike v skupino mlajših starostnikov od 51-70 let in **starostnike nad 71 letom**, za katere tudi veljajo priporočila v tem tekstu. Prehrabnene zahteve mlajših starostnikov niso zelo različne od normalnih odraslih.

Ko se spremembam zaradi staranja in drugih bolezni, ki jih ima rakast bolnik, pridružijo še metabolne spremembe ki spremljajo razvoj rakaste kaheksije, to vodi do kompleksnih metabolnih sprememb. V ospredju je predvsem negativna energetska in

dušikova bilanca v telesu. Patofiziološko opredelimo ta proces kot katabolno (razgraditveno) stanje metabolizma. Posledica tega procesa je, da se na starostne spremembe dogradi še dodatno zmanjšanje in/ali sprememba funkcije švilnih tkiv in organov v organizmu.

Bazalni metabolizem in energetske potrebe starostnika z rakasto boleznijo

Starostne spremembe vodijo do zmanjšane bazalne porabe energije. Poglavitna dejavnika sta zmanjšanja puste telesne mase in manjša fizična aktivnost starostnikov. Zato je potreben nižji energetski vnos da preprečimo razvoj debelosti. Če je energetski vnos manjši kot 6.3MJ je ogrožen vnos nujnih mikrohranil, riziko slabše prehranjenosti je velik. Zato je priporočen energetski vnos vsaj **7,4MJ/dan (1760kcal)** je riziko slabše prehranjenosti bistveno manjši. Zato je pomembno, da starostnike vzpodbujamo k telesni aktivnosti. Tako bo zaradi večjega vnosa hrane manjša nevarnost slabše hranjenosti in hkrati pa bomo pripomogli k vzdrževanju mišične mase starostnika.

Ko starostnik zboli za rakom se pri **60 % bolnikov metabolizem patološko spremeni**. Ta je pri bolniku lahko zvišan ali znižan (5). Pod vplivom patogenetskih dejavnikov tumorske kaheksije se razvije bolezensko stradanje organizma. Najbolj pomembna značilnost tega stanja je ta, da pri stradanju zaradi rakaste (ali druge kronične bolezni) bolezni nevroendokrini in vnetni mediatorji preprečujejo adaptacijsko zmanjšanje bazalnega metabolizma. Včasih se navidezno zdi, da imajo bolniki z rakom znižan bazalni metabolizem zaradi tega, ker propadanje funkcionalnih tkiv vodi do zmanjšanja funkcionalne (lean, to je predvsem mišična telesna masa) telesne mase. Poraba energije v mirovanju je namreč sorazmerna funkcionalni telesni masi. Bolniki z rakovo kaheksijo velikokrat izgledajo na videz »normalno« hranjeni. Če pa jim izmerimo sestavo telesnih tkiv, lahko ugotovimo, da so proteinske strukture v telesu bistveno zmanjšane. Bolniki imajo pri normalni telesni teži v bistvu relativno prevelik delež maščevja in telesne vode. Zaradi zmanjšanja mišičnega tkiva se navidezno zdi, da je pri njih metabolizem znižan glede na njihovo aktualno telesno težo.

Tumor sam prav tako neposredno lahko vpliva na to ali poraba bazalne energije povečana. V študijah, kjer so primerjali bazalno porabo energije pri bolnikih z rakom in zdravih prostovoljcih, so ugotovili, da je pri bolnikih z rakom trebušne slinavke in pljuč je bazalna poraba energije povečana, medtem ko pri bolnikih z rakom črevesa in želodca tega niso dokazali (1).

Metabolizem ogljikovih hidratov

Večina solidnih tumorjev je slabo prekrvljena, njihov metabolizem je pretežno anaeroben in zato odvisen predvsem od glukoze. Porabljena glukoza se pretvarja v laktat, ki se nato v jetrih v procesu Corijevega ciklusa pretvarja nazaj v glukozo. Aktivnost Corijevega ciklusa je pri bolnikih z rakom nekajkrat povečana (6). Ta

proces zaradi relativne energetske neučinkovitosti povzroča neto izgubo ATP molekul in tako posredno vpliva na izgubo funkcionalnih tkiv in telesne teže. Prav tako je pri bolnikih z rakom dokazano povečan proces glukoneogeneze. Vzrok te metabolne abnormalnosti ni polnoma jasen, verjetno pa k njemu prispevajo povečana periferna ponudba glukoneogenetskih prekurzorjev in indukcija glukoneogenetskih encimov.

Predvsem zaradi zelo aktivirane glukoneogeneze je potrebno zmanjšati obdobja stimulacije glukoneogeneze. Ker je ta največja takrat ko stradamo je pri bolniku z rakasto boleznijo potreben konstanten zunanji vnos ogljikovih hidratov. To dosežemo z pogostimi obroki, na dve do tri ure, in z uporabo kompleksnih ogljikovih hidratov in vlaknin (13). Pri razgradnji vlakninastih ogljikovih hidratov je prehod glukoze iz prebavil v kri počasen in bolj enakomeren. Tako zmanjšamo obdobja stradanja in hkrati preprečimo preveliko ponudbo glukoze tumorskim celicam. Prehrana bogata z vlakninami tudi spodbuja rast mikroflore v debelem črevesu. Posebej primerni sta topni vlaknini inulin in oligofruktoza. Te vlaknine imajo lastnost prebiotikov in presnovni produkti prispevajo k zmanjševanju SIRS.

Metabolizem maščob

Maščevje predstavlja okoli 90 % energetske rezerve v organizmu. Pri sindromu rakaste kaheksije bolnik izgublja telesno težo delno tudi zaradi povečane razgradnje maščevja. Vzrok povečane razgradnje tega tkiva je posledica delovanja tumorskih faktorjev in sprememb v organizmu gostitelja. Mobilizacija maščobnih kislin naj bi bila pomemben dejavnik, ki prispeva k rasti tumorja (1). Raziskave so pokazale, da imajo bolnice z ovarijskim in endometrijskim rakom nižje koncentracije linolenske kisline v podkožnem tkivu v primerjavi z zdravimi (7). Linolenska kislina naj bi preko levkotrienskega mehanizma, ki je del SIRS, stimulirala rast tumorskih celic »in vitro« in »in vivo«. Prostaglandini, ki nastanejo iz linolenske kisline naj bi imeli antiapoptotičen učinek (8).

Na splošno velja za starostnike da je največji priporočeni vnos nasičenih maščob največ 10 % (13). Ostale maščobe v prehrani naj bi bile nenasičena, predvsem omega-3 maščobne kisline. Še posebej to velja za starostnike z rakasto boleznijo. Omega - 3 maščobne kisline in še posebej EPA imaj potencialno terapevtsko vlogo v terapiji rakaste kaheksije, predvsem naj bi pripomogle k zmanjševanju propadanja puste telesne mase. Na drugi strani pa je metabolni vpliv nasičenih maščobnih kislin za bolnika neugoden in zato je še posebej pomembno, da je prehrana rakastega bolnika bogata z nenasičenimi maščobnimi kislini. Kadar je prehranski vnos nezadosten se zelo priporoča dodatek v obliki pripravkov ribjega olja ali prehranski dodatek z visoko vsebnostjo maščob ali EPA.. Maščobe zelo povečajo energetske gostoto hrano in je lahko energetski delez v prehrani starostnika z rakom tudi do 40 %.

Metabolizem proteinov

Izguba proteinskih struktur organizma je osnovna značilnost propadanje organizma pri razvoju rakave kaheksije. Glavno mesto izgube telesnih proteinov so skeletne mišice. Splošna značilnost metabolizma proteinov je njihov povečan »turn-over«, pri katerem je povečana tako gradnja, kot razgradnja proteinskih struktur. Ker je razgradnja relativno večja, je neto učinek izgubljanje telesnih proteinov. Vzrok tega pojava je kompleksen. Bistveni regulatorji tega procesa so katabolni hormoni, citokini in tumorski produkti kot so katepsin D, PIF, TNF- α . Sinteza mišičnih proteinov naj bi bila pri bolniku z rakom samo 8 % totalne sintetske aktivnosti v telesu. Pri zdravih je ta delež 53 %.

Zaradi teh metabolnih sprememb je minimalen potreben dnevni vnos beljakovin starostnika z rakasto boleznijo je **1,5g/kg/tt** (13). Kadar je z normalno prehrano vnos beljakovin nezadosten, naj bolnik uživa beljakovinski prehranski dodatek ali beljakovinski prah, ki ga lahko dodajamo jedem.

Mikrohranila (vitamini, minerali)

Zaradi fizioloških sprememb starostnika se povečajo fiziološke potrebe potrebe posameznika po mikrohranilih, hkrati pa se tudi zoži terapevtska širina in toksičnost relativnega predoziranja je večja (13). Ponavadi je pri starostniku z rakasto boleznijo zaradi sprememb apetita in pogosto premajhnega energetskega vnosa in hkrati povečanih potreb zaradi bolezni, velik problem zadostitev minimalno potrebnih mikroelementov. Posledica nezadostnega vnosa mikrohranil je globalna: še dodatno zmanjšana metabolna učinkovitost, imunodeficienca in slabše funkcioniranje organizma. Za povečanje vnosa mikroelementov lahko uporabimo prehranske dodatke, ki imajo poleg večje energetske ali proteinske gostote dodana tudi mikrohranila v ustreznih količinah. Pomagagamo si lahko tudi multivitaminskimi dodatki, bolniki naj jih jemljejo v kompletni obliki in ne le posameznih mikrohranil.

PPREPOZNAVA PODHRANJENEGA BOLNIKA Z RAKOM

Dokazano je, da ima podhranjeni bolnik povečan riziko morbiditete in mortalitete med zdravljenjem (9) **Med zdravljenjem je podhranjeno 85 % bolnikov z rakasto boleznijo** (10). K temu stanju pomembno (v 25-75 %) prispeva iatrogena podhranjenost. Osnovna oblika te podhranjenosti je zmanjšan vnos energije in proteinov, ki ga spremlja premajhen vnos mikrohranil. V prvi vrsti vodi k temu neustrezno znanje in neučinkovita organizacija prehrane bolnikov. Dodaten razlog je nespoznavna podhranjenosti in nezadosten metabolni monitoring bolnikov z rakom.

Dokazali so, da povečanje in/ali ohranitev (9) funkcionalne telesne mase bolniku omogoči zmanjšanje zapletov med zdravljenjem. Zato je nujna pravočasna identifikacija podhranjenosti in ustrežna prehranska podpora bolnikov z rakom. Zavedati

se moramo, da je funkcija hranil v našem telesu zmeraj kompleksna in ker se prepleta tudi funkcija hranil in njihovih presnovkov je metabolizem izjemno kompleksno področje. **Nobeno hranilo ne deluje samo po sebi.** Povezavo med hrano, prehranjevanjem in posameznikom lahko ocenim na več načinov in v vsakodnevni klinični praksi uporabljamo oceno posameznikovega prehrabenege statusa.

Prehrabeni status bolnika moramo zmeraj ocenjevati **individualno**. Zmeraj moramo povezati stanje bolnikove prehranjenosti glede na njegovo splošno zdravstveno stanje in kako bo to vplivalo na zdravljenje njegove bolezni.

IDEALNA PREHRANJENOST

- idealna telesna teža glede na sestavo telesa (razmerje med mišičjem in maščobo) in njegovo višino, dobro razvite in napete mišice, živahnost, tako duševna kot fizična

Dobro prehranjen posameznik poleg tega, da zadosti dnevnim potrebam po hranilih, tudi vzdržuje določeno rezervo življensko važnih hranil v telesu.

SLABA PREHRANJENOST ALI MALNUTRICIJA

- Malnutricija ni samo podhranjenost, ampak je vsaka vrste slabše prehranjenosti, ko v telo ne vnašamo niti minimalne količine za življenje bistvenih hranil. Značilna oblika ka podhranjenosti je beljakovinska podhranjenost, ko je vnos hrane na videz sicer zadosten, vendar je beljakovinsko pomanjkljiv. Takšni posamezniki tudi na prvi pogled ne izgledajo podhranjeni, vendar če izmerimo njihovo telesno sestavo vidimo, da nimajo praktično nobenega mišičja ampak literano rečeno jih je sam špeh. Pomembna posledica malnutricije je motnja v intelektualnem doživljanuu in razvoju.

PRETIRANA PREHRANJENOST

- Nekateri strokovnjaki smatrajo pretirano prehranjenost, ki se kaže kot debelost, za obliko malnutricije, zlasti ko pretirana količina maščevja na telesu povzroči bolezensko debelost. Škodljiva pretirana hranjenost je prisotna tudi pri posameznikih, ki z megadozami raznih preparatov sčasoma povzročijo poškodbe tkiv zaradi toksičnega učinka posameznih količin določenih hranil.

MEJNA PREHRANJENOST

- to je stanje, ko posameznik zadosti minimalnim dnevnim potrebam po hranilih, vendar nima praktično nobenih rezerv. V stanjih, ko so povečane fiziološke ali presnovne potrebe organizma ne zmorejo vzdrževati normalnega delovanja organizma in je **odpornost za strese okolja bistveno manjša**.

Kadar so pri bolniku z rakom prisotni znaki kaheksije je **prepoznavna malnutricije** lahka. Pomembna izguba telesne teže je po definiciji ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) takrat, **ko bolnik izgubi več kot 10 % telesne teže**, ki jo je imel pred boleznijo.

Zahtevnejša je opredelitev PEM. Za njeno oceno je potrebno upoštevati več objektivnih in subjektivnih kazalcev. Najpogosteje upoštevamo nivo serumskih albuminov, transeritrin, telesno težo, BMI, antropometrijske meritve, moč stiska roke in indeks prehrabnega rizika (nutritional risk indeks). Nobena posamezna meritev ni zadosti občutljiva in specifična za identifikacijo podhranjenosti. Interpretacija teh meritev zahteva specializirano znanje in izkušnje. Vsak bolnik z rakom bi moral imeti možnost timske obravnave, ki bi vključevala tudi strokovnjaka s tega področja. Veliko bolnišnic ima zaradi tega posebne prehrabne skupine, ki se ukvarjajo s klinično prehrano, huje podhranjene bolnike pa obravnavajo v posebnih metabolnih enotah.

V vsakodnevni praksi je je najbolj pomembno vprašanje kateri bolnik z rakom bo imel resnične koristi s dodatno prehrano. Ko razmišljamo o tem, se moramo predvsem zavedati, da prehrabne intervencije predstavljajo metodo podpore v smislu vzdrževanja prehrabnega in funkcionalnega stanja med stresom zaradi rakavega obolenja in njene terapije. Mogoče - zdi se celo precej verjetno, bomo v prihodnosti zmožni modulirati tumorsko kinetiko in kinetiko kemo in radio-terapevtikov preko prehrabnih modulacij vendar **to nikoli ne sme biti mišljeno kot osnovna funkcija prehrabne podpore**. Osnovna ideja je, da ne zdravimo raka, ampak predvsem podpiramo pacienta med zdravljenjem. Na splošno velja, da je prehrabna podpora smiselna pri (11, 12):

- Bolnikih s prepoznano malnutricijo in ima dobre možnosti za odgovor na protirakavo terapijo. Takšen bolnik je kandidat za prehrabno podporo že pred zdravljenjem. Raziskave so pokazale ugoden učinek pri bolnikih z izgubo telesne teže 10-15 %.
- Bolnikih, ki niso zmožni uživati hrane 7-10 dni, zaradi narave bolezni ali posledic zdravljenja.
- Bolniki z resno disfunkcijo prebavil (sindrom kratkega črevesa, orofaringealna disfunkcija..)
- Bolniki, ki so sicer dobro prehranjeni, vendar njihov terapevtski plan vključuje multiple postopke zdravljenja in je za uspeh zdravljenja nujna metabolna podpora organizma.

Način prehrabne podpore je odvisen od bolnikovega stanja in njegove bolezni. *Na splošno velja da je bolj fiziološka pot vnosa hranil peroralna in enteralna*. Seveda pa je v določenih primerih indicirano tudi parenteralno prehrabno zdravljenje. V deželah kjer je prehrabna terapija bolj razvita so deležni bolniki te metabolne podpore tudi na domu. O obliki prehrabne podpore naj odloči strokovnjak, ki

pozna možnosti in prednosti posameznih oblik metabolne podpore. Pri nas je to najpogosteje anesteziolog.

Ko razmišljamo o hranjenju bolnika z rakom, ne smemo pozabiti, da je **že sama PEM velikokrat vzrok imunodeficiencie.**

ZAKLJUČEK

Na splošno lahko povzamemo, da je bolnik z rakom slabo prilagojen zmanjšanemu vnosu hranil in povečanim potrebam metabolizma tumorja in njegovega gostitelja. Osnovne značilnosti so povečana tvorba glukoze v jetrih in njena zmanjšana periferna poraba. Zaradi tega je pospešena proteoliza in nastanek glukonegenetskih aminokislin. Povečana je poraba glukoze v tumorskih celicah in nastanek laktata. Povečana je lipoliza in tvorba maščobnih kislin in glicerola. To prispeva k energetski porabi in glukoneogenezi. Lahko bi rekli, da so zaradi vpliva tumorja na metabolizem, favorizirane energetske potrebe rakavih celic.

Pri starostniku se metabolne spremembe zaradi rakaste bolezni nadgradijo na metabolne spremembe zaradi staranja. Vpliv nekaterih metabolnih sprememb je sinergističen, zato je razvoj rakaste kaheksije lahko zelo hiter. Pri starostnikih je zato zelo pomembna zgodnja prehrabena intervencija in tako preprečitev razvoja splošnega slabega stanja, ki pomembno zmanjša možnost zdravljenja.

Zato mora biti metabolna podpora bolnika integralni del zdravljenja starostnika z rakom. Prehrabena terapija skupaj z dodatnim podpornim zdravljenjem s katerim moduliramo vnetne in metabolne spremembe rakave kaheksije, omogoča izboljšanje uspehov zdravljenja. Multimodalen paliativen pristop do znatne mere izboljša kvaliteto življenja tudi bolnikom z napredovalimi oblikami rakave bolezni.

Literatura:

1. Tisdale MJ. Biology of cachexia. *J Nat Can Inst* 1997;89:1763 -1773.
2. Puccio M, Nathason L. The cancer cachexia syndrome. *Semin Oncol* 1997;24(3):277 - 287.
3. Wigmore SJ, Fearon KHC, Maingay JP, Ross JA. Down-regulation of acute phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eikozapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6. *Clinical Science* 1997;92:215 - 221.
4. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA et al. The effect of polyunsaturated fatty acids on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutrition & Cancer* 2000;36(2):177-184.
5. Knox LS, Crosby LO, Feuerer ID et al. Energy expenditure in malnourished cancer patients. *Ann Surg* 1983;197:152-162.
6. Tayek Ja. A review of cancer cachexia and abnormal glucose metabolism in humans with cancer. *J Am Coll Nutr* 1992; 11:445 -456.
7. Hussey HJ, Tisdale MJ. Effect of polyunsaturated fatty acids on the growth of murine colon adenocarcinoma in vitro and in vivo. *Br J Cancer* 1994; 70:6 -7.
8. Tang DG, Chen YO, HonnKV. Arachidonate lipooxygenases as essential regulators of cell survival and apoptosis. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996;93:5241-5246.
9. Ottery FD. Supportive nutrition to prevent cachexia and improve quality of life. *Semin Oncol* 1995;22:98 -111. Review.
10. BAPEN report. Hospital food as treatment.:Allison SP (ed)1999. ISBN 1-899467-35-1.
11. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assesment and interventional pathways in oncology. *Nutrition*.1996;12(1 suppl):S15 - S19. Review.
12. Souba WW. Nutritional support. *N Engl J Med*. 1997;336:41 -48. Review.
13. Staveren WA, Groot L. Macro and micronutrient requirements. In: *Espen congress, September 9-13, 2000. Madrid, Španija.*