

*Aktuelne teme/
Current topics*

KAHEKSIJA: BOLEST SAMA ZA SEBE
CACHEXIA: A DISEASE IN ITSELF

Nemanja Rančić^{1,2}, Aleksandra Kovačević^{1,2},
Milijana Miljković², Dragana Daković^{1, 3},
Viktorija Dragojević-Simić^{1, 2}, Zoran Šegrt^{1,4}

Correspondence to:

Nemanja Rancic M.D.

Centre for Clinical Pharmacology;
Medical Faculty Military Medical
Academy,
University of Defence; Crnotravska 17,
11002 Belgrade, Serbia;
Tel.: +381638524443;
E-mail: nece84@hotmail.com

¹ Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Univerzitet odbrane,
Beograd, Srbija

² Centar za kliničku farmakologiju, Vojnomedicinska akademija,
Beograd, Srbija

³ Klinika za stomatologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

⁴ Uprava Vojnomedicinske akademije, Beograd, Srbija

Sažetak

Ključne reči

kaheksija, anoreksija, patofiziologija, etiologija, faktor tumorske nekroze alfa, dijagnoza, terapija

Key words

cachexia, anorexia, pathophysiology, etiology, tumor necrosis factor alpha, diagnosis, therapy

Kaheksija ili pothranjenost jeste poremećaj ishrane usled nedovoljnog unosa hrane koji može uzrokovati značajna oštećenja u organizmu. Najčešće je posledica teških oboljenja kakva su maligna oboljenja. Kao posledica pothranjenosti javljaju se mnogobrojni zdravstveni poremećaji, koji sami po sebi mogu dodatno komplikovati već narušeno zdravstveno stanje pacijenta. Ovaj česti primarni ili sekundarni zdravstveni problem trebalo bi što pre dijagnostikovati, a nakon toga krenuti i sa lečenjem.

UVOD

Pothranjenost (kaheksija), poremećaj ishrane koji se doводи u vezu sa nedovoljnim unosom hrane (energetsko-proteinski nedostatak, ali nedostatak i drugih hranljivih sastojaka) odnosno nedovoljnom uhranjenosti, može uzrokovati značajna anatomski i funkcionalna oštećenja organizma (1). U ovakvim stanjima dolazi do povećane razgradnje tkivnih proteina koji se troše kao izvor energije i na taj način se smanjuje proteinska rezerva organizma i nastaje pothranjenost (2). Najčešće je pothranjenost povezana sa drugim teškim oboljenjima (kancer u odmaklom stadijumu, striktura jednjaka), ali i mnogim socijalnim (siromaštvo, nedostatak hrane) i mehaničkim uzrocima (rast zuba). Zbog pothranjenosti dolazi do pada imuniteta, smanjenja mišićne snage, usporenog zarastanja rana i pojave dekubitusa kod ležećih pacijenata, oštećenja psiho-socijalne funkcije, usporenog oporavka nakon operacije ili preležane bolesti i generalno lošeg kliničkog ishoda (3).

U Velikoj Britaniji preko 3 miliona ljudi je pod rizikom ili ima problema sa kaheksijom, a to na godišnjem nivou košta oko 13 milijardi funti (1). Ovo su podaci koji nam pokazuju da je kaheksija veoma raširen zdravstveni problem

i da se veliki deo zdravstvenih resursa izdvaja za lečenje ovih pacijenata, što je posebno značajno u zemljama koje imaju skromne zdravstvene budžete.

Glavne grupe ljudi koje su pod rizikom od nastanka kaheksije su (4):

- oboleli od hroničnih oboljenja, npr. kancer, hronična inflamatorna oboljenja creva, oboljenja bubrega i jetre, hronična obstruktivna bolest pluća;
- oboleli od hroničnih progresivnih bolesti, npr. demencija, Parkinsonova bolest;
- bolesnici sa akutnim oboljenjima kod kojih je konzumiranje hrane sprečeno najmanje preko 5 dana;
- ljudi u stanju slabosti, npr. bolešljivost, nepokretnost, starije životno doba, deca, depresija, nakon otpusta iz bolnice, iscrpljenost;
- ljudi sa određenim socijalnim karakteristikama, npr. siromašni, vezani za kuću- slabo pokretni, nesposobni da odu u kupovinu- nepokretni, kod nedostatka hrane usled elementarnih nepogoda, ratova i drugih vanrednih situacija.

Pothranjenost može biti sa jedne strane rezultat nedovoljnog unosa hrane ili loše apsorpcije iz digestivnog trakta, a sa druge strane povećane energetske potrošnje u organizmu, najčešće zbog teških bolesti tipa kancera (2). Značajan

oblik pothranjenosti je i onaj koji se javlja kao posledica psihijatrijskih poremećaja, *anorexia nervosa* i *bulimia nervosa*, i to pre svega kod mladih žena.

Zdravstvene posledice pothranjenosti

Kao posledica pothranjenosti javljaju se mnogobrojni zdravstveni poremećaji, koji sami po sebi mogu dodatno komplikovati već narušeno zdravstveno stanje pacijenta. Kod pothranjenosti dolazi do propadanja svih funkcija i organskih sistema u organizmu. Često se razvija anemija zbog nedostatka gvožđa i/ili smanjenog lučenja i korišćenja eritropoetina u koštanoj srži; koža je suva, hladna, gruba i atrofična; smanjen je broj leukocita pa je i smanjena odbrambena sposobnost organizma prema infekcijama i zbog toga su česte sekundarne infekcije; kod žena se javlja amenoreja; česti su prelomi kostiju zbog smanjenog unosa kalcijuma- osteoporoza; javljaju se značajni psihički problemi kao što je depresija, uznemirenost, razdražljivost, nedostatak koncentracije, strah i drugo, a nakon svakog obroka javlja se i osećaj nadutosti. Takođe se javlja opstipacija, smanjena funkcija štitaste žlezde, pad telesne temperature, hipotenzija, bradikardija, usporeno disanje, hladni akralni delovi tela, žuta prebojenost kože i drugi znaci i simptomi pothranjenosti (2).

Kriterijumi za postavljanje dijagnoze pothranjenosti

Prilikom procene pacijenta, da li ima problema sa pothranjenošću, potrebno je uraditi određen broj pregleda. Najpre je potrebno uzeti dobru ličnu i porodičnu anamnezu i proceniti uhranjenost pacijenta. Tu se pre svega proverava medicinska istorija pacijenta, postojanje hroničnih oboljenja, socioekonomski status, psihosocijalni status, postojanje hiruške intervencije, stanje gastrointestinalnog trakta, uzimanje lekova, intolerancija na hranu i navike u ishrani i podaci o telesnoj težini (5). Nakon toga procenjuje se telesna težina (%IBW) kao procentualni udeo od idealne težine (IBW- ideal body weight) za određenu telesnu visinu i pol:

$$\%IBW = \text{trenutna težina} * 100 / IBW.$$

Još bolje je ako se umesto idealne telesne težine koristi pacijentova uobičajena telesna težina.

Nakon toga radi se fizikalni pregled, antropometrijska merenja (merenje telesne težine, telesne visine, obima struka i grudnog koša i debljine podkožnog masnog tkiva) i biohemijska procena (proteinski status- skok C-reaktivnog proteina i serumskog fibrinogena, a pad serumskog hematokrita (anemija) i serumskih albumina ukazuje na pothranjenost) (5, 6). Takođe se mogu koristiti i neke sofisticiranije tehnike kao što su: indirektna kalorimetrija, *dual energy X-ray absorptiometry (DXA)* i *bioelectrical impedance analysis*.

Jedan od načina postavljanja dijagnoze kaheksije je korišćenje posebnog tzv. MUST algoritma („*Malnutrition Universal Screening Tool*“ *flowchart*) izdatog od strane Britanskog društva sa parenteralnu i enteralnu ishranu-BAPEN (7). Prema navedenom algoritmu, boduje se indeks telesne mase, gubitak na telesnoj težini i uticaj akutnog oboljenja na unos hrane. Kad se broj bodova za sva tri parametra sabere, onda se dobija konačan skor prema kome postoji niski, srednji ili visoki rizik za razvoj kaheksije. Zatim se na

osnovu toga navode posebne preporuke za ishranu i dalje lečenje ovakvih pacijenata. Postavljanje dijagnoze ili utvrđivanje rizika za razvoj kaheksije moguće je već pri prvom kontaktu lekara i pacijenta, bilo u bolničkim, ambulantnim ili kućnim uslovima. Na mogući razvoj kaheksije možemo posumnjati ako se pacijent žali na slab apetit, nenamerni gubitak u telesnoj težini, vidljivu mršavost, a objektivno se mogu primetiti i oštećena koža, usporeno zarastanje rana, pojava dekubitusa, apatija, atrofijska mišića, izmenjena percepcija čulima, poremećaj akta gutanja, izmenjene navike u ishrani, usporen oporavak nakon bolesti ili operacije, prisutna opšta slabost itd., ili se pak pacijent nalazi u grupi ljudi pod rizikom, koje su poznate (1).

Obično pacijenti pod rizikom od kaheksije imaju:

- indeks telesne mase manji od 19,
- u poslednjih 3 do 6 meseci gubitak u telesnoj težini od 5 do 10 kg
- i/ili zbog akutnog oboljenja ne unose hranu duže od 5 dana (7).

Ako pacijenti ne unose dovoljno hrane u periodu od 7 do 14 dana, ili dođe do nenamernog smanjenja telesne težine za najmanje 10% od one pre pojave njegove bolesti, onda se radi o dijagnozi pothranjenosti ili postoji veliki rizik da se ona razvije (5).

Osnovne mere lečenja pothranjenosti

Nakon postavljanja dijagnoze kaheksije potrebno je obazrivo, ali urgentno pristupiti nezi ovakvog pacijenta. Neophodno je uvesti adekvatnu ishranu, pomagati prilikom obroka, ako su pacijenti nesposobni za samostalno hranjenje, poboljšati socijalni status, ako je on uzrok kaheksije, omogućiti nepokretnim ili slabo pokretnim pacijentima da odlaze u kupovinu i adekvatno snabdevanje hranom, pripremati hranu, a ako je potrebno uvesti oralnu ili parenteralnu nadoknadu (8).

Ako su pacijenti pod niskim rizikom prema MUST algoritmu, potrebna je rutinska nega sa preventivnim, povremenim kontrolnim pregledom na kaheksiju, bilo u kućnim, bilo u bolničkim uslovima. Ako su pacijenti pod srednjim rizikom, onda su potrebni dijetetski saveti o adekvatnoj ishrani, unosu tečnosti i ako je potrebno oralnoj nadoknadi ishrane. Kod pacijenata sa visokim rizikom potrebna je adekvatno dijetetsko savetovanje sa oralnom nadoknadom, stalnim zdravstvenim pregledima i težnjom da se ovakav pacijent prevede najpre u grupu sa srednjim, a onda u grupu sa niskim rizikom (7). Pored ove simptomatske terapije, neophodna je i kauzalna terapija, odnosno da se identifikuje uzrok nastanka kaheksije i da se pokuša njegovo eliminisanje. Jedino na ovaj način može doći do potpunog izlečenja.

Oralni hranljivi dodaci ishrani, tj. suplementi, najčešće se propisuju kada se radi o kaheksiji koja je posledica bolesti, inflamatornih oboljenja creva, totalne gastrektomije, poremećaja gutanja, crevnih fistula, kod preoperativne pripreme pothranjenih pacijenata, kod pacijenata koji odbijaju da unose hranu i kod ubrzane peristaltike creva i dijareje (9).

Mogući načini lečenja ovih pacijenata obuhvataju primenu jedne ili više navedenih mera (10):

1. hiperkalorijska ishrana (enteralna i parenteralna)
2. nutritivno savetovanje

3. farmakološka terapija (sintetski progesteroni, kanabinoidi, serotoniniski antagonisti, kortikosteroidi, grelin, melarkotin antagonisti)

4. lečenje metaboličkih poremećaja (pentoksifilin, talidomid, anticitokinska antitela, antiinflamatorni citokini)

5. druge terapijske mogućnosti (anabolici, β 2-agonisti, β -antagonisti, omega-3 polinezasićene masne kiseline, aminokiseline razgranatog lanca, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, antianemijski lekovi, adenzin-tri-fosfat (ATP), inhibitori proteolitičkog sistema, anti-miostatin, aktivatori receptora povezanih sa kortikotropinom 2).

Pothranjenost kod pacijenata obolelih od kancera: Anoreksija-kaheksija sindrom

Pothranjenost nastaje zbog smanjenja želje za unosom hrane, a dijagnoza se postavlja na osnovu smanjenja apetita (11). Kod određene vrste malignih tumora može doći i do fizičke sprečenosti unosa hrane, kao što je tumor jednjaka i usne duplje. Sa druge strane, zbog povećanog metabolizma i ubrzane deobe malignih ćelija, javlja se i povećana energetsko-nutritivna potrošnja u telu, što rezultuje razvojem pothranjenosti.

Kod pacijenata obolelih od kancera razvija se tzv. anoreksija-kaheksija sindrom. Ovaj sindrom se definiše kao hiperkataboličko stanje okarakterisano anoreksijom i gubitkom telesne težine, a povezano sa smanjenjem skeletne muskulature i masnog tkiva (10). Sindrom se razvija kod 15-40% pacijenata sa malignitetom (12). Sama pothranjenost se razvija skoro kod svih pacijenata sa malignitetom pre smrti, a odgovorna je i za 22% smrtnih ishoda kod ovih pacijenata (13). Faktor tumorske nekroze alfa ili kaheksin (TNF- α) je faktor rasta koji se oslobađa iz malignih ćelija, povezan sa metaboličkim i neurohemijskim oštećenjima i smatra se odgovornim za kaheksiju kod ovih pacijenata. Anoreksija se karakteriše smanjenom željom za unosom hrane, što dovodi do smanjenja energetskog unosa, dok je kaheksija kompleksno metaboličko stanje koje se karakteriše progresivnim smanjenjem mišićne mase i trošenjem masnih depoa, odnosno dolazi do gubitka telesne težine, sa razvojem anemije, hipoalbuminemije i astenije (10, 11, 14). Kaheksija je često, ali ne i uvek, spregnuta sa anoreksijom (15). Zbog toga anoreksija može biti važna komponenta kaheksije, ali ona ne mora biti direktno odgovorna za smanjenje telesne težine, a posebno skeletne muskulature (16). Sve to utiče na smanjenje fizičke aktivnosti pacijenta, sa razvojem opšte slabosti (14). Anoreksija-kaheksija sindrom je veoma značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata obolelih od kancera koji dodatno narušava i kvalitet života, a i visoka je prevalencija ovog sindroma kod ove kategorije pacijenata. Već je navedeno da je uzrok ovog sindroma multifaktorijalan, ali posebno mesto u patogenezi imaju citokini i faktori koji se oslobađaju iz tumorskih ćelija.

U organizmu pothranjenih pacijenata dolazi do proteolize, najizraženije u skeletnim mišićima, i to posredstvom tri katabolička puta: lizozomalni sistem, citosolni kalcijum-zavisni kalpainski enzimi i ATP-zavisni proteozomski sistem (11). Pored proteolize, izražena je i lipoliza sa smanjenom lipogenezom. Izgleda da su metaboličke izmene

posledica oslobađanja tumorskih faktora rasta koji su okidači za druge faktore, kao što su faktor koji indukuje proteolizu u skeletnim mišićima do aminokiseline i faktor mobilizacije lipida koji promovise lipolizu do slobodnih masnih kiselina (17). Pored oslobađanja ovih faktora iz tumorskih ćelija, oslobađaju se drugi medijatori posredovani interakcijom tumorskih i ćelija domaćina, brojni proinflamatorni citokini, kao što su TNF- α , interleukin-1 (IL-1) i interleukin-6 (IL-6). Njihova uloga se i dalje ispituje. Sve to dovodi do favorizovanja katabolizma nad anabolizmom.

Anoreksija je povezana sa poremećajem centralnog mehanizma kontrole unosa hrane. Moždani centar odgovoran za kontrolu normalnog hranjenja (gladi i sitosti) nalazi se u hipotalamusu, tj. arkuatnom jedru. Ovde dolaze normalni aferentni signali o gladi i sitosti, a šalju se eferentni signali za otpočinjanje i završetak unosa hrane. Anoreksija bi mogla nastati usled oštećenog dopremanja signala sa periferije do centra, usled čega se smanjuje želja za hranom. Međutim, smatra se da je anoreksija posredovana nesposobnošću hipotalamusa da adekvatno odgovori na periferne signale, koji ukazuju na deficit energije (11). IL-1 i TNF- α posreduju u ovoj „hipotalamičkoj rezistenciji“ preko povećane aktivnosti neurona koji „promovišu“ anoreksiju a smanjene aktivnosti onih koji su značajni za unos hrane (18).

Patofiziološki mehanizam pothranjenosti

Leptin je hormon koji se luči na periferiji i šalje aferentne signale u mozak da bi se regulisala sinteza i lipoliza masnog tkiva (19). Nivo leptina je u pozitivnoj korelaciji sa količinom masnog tkiva u organizmu, a promena nivoa leptina u krvi, bilo pad bilo skok, reguliše potrošnju energije. Leptin redukuje apetit (smanjuje unos hrane) i povećava potrošnju energije preko centralnog nervnog sistema. On donosi signal sa periferije do hipotalamusa, a iz hipotalamusa ide eferentni signal koji reguliše unos hrane i potrošnju energije.

Gladovanje ili gubitak u masnom tkivu dovodi do smanjenja nivoa leptina, što za posledicu ima povećan apetiti i unos hrane i smanjenu potrošnju energije (19). Ovaj odgovor je posredovan preko povećane produkcije grelina, neuropeptida Y (NPY) i drugih neuropeptida koji stimulišu apetit (oreksigeni) kao što su kortikotropin oslobađajući faktor i melanokortin. Karcinomi imaju sposobnost da indukuju ili imitiraju hipotalamički efekat koji nastaje u prisustvu viška leptina, pa dolazi do razvoja anoreksije i kaheksije (20). Zapravo, u tumor povezanim stanjima, kahektični faktori mogu imati efekta na potrošnju energije, tako što imitiraju leptin i smanjuju sintezu oreksigenih faktora, grelina i neuropeptida Y. Zbog toga anoreksija može biti rezultat poremećene ravnoteže između anoreksigenih i oreksigenih medijatora (21). Neuropeptid Y povećava parasimpatičku aktivnost i time smanjuje potrošnju energije u stanju mirovanja. Nasuprot njega deluje proopiomelanokortin koji povećava aktivnost simpatikusa i energetsku potrošnju u stanju mirovanja, tj. njegov produkt- hipotalamički melanokortin (α -MSH), koji se vezuje za dva tipa receptora (Mc3r i Mc4r) i kontroliše normalan unos hrane.

Smanjenje količine masnog tkiva u telu rezultat je pre svega povećane lipolize (22). Koncentracija glicerola,

neesterifikovanih masnih kiselina i triglicerida u plazmi, u stanju gladovanja, veća je kod pacijenata sa kancerskom kaheksijom u poređenju sa pacijentima sa normalnom uranjenošću, što može biti posledica povećane osetljivosti na lipolitički efekat adrenalina (23). Lipoliza je hormonski zavistan proces na koji utiču adrenalin, glukagon i adenokortikotropni hormon preko procesa posredovanog cAMP (hormoni se vezuju za membranske receptore i aktiviraju adenilat ciklazu povezanu sa G-proteinom, koja pretvara ATP u cAMP; cAMP dalje aktivira protein kinazu koja dovodi do aktivacije lipaze senzitivne na hormone, a ključna je u konverziji triacilglicerola u neesterifikovane masne kiseline i glicerol) (16). Kod prisustva kancera u telu je identifikovana i proteinska supstanca, faktor mobilizacije lipida (LMF), koji sa cink α 2-glikoproteinom indukuje lipolizu preko već opisanog mehanizma posredovanog cAMP.

Serotonin može takođe imati ulogu u nastanku kancerske anoreksije. Kod nje dolazi i do povećanja nivo triptofana u plazmi i mozgu, koji je prekursor sinteze serotonina, ali i IL-1 (20). Oni povećavaju serotonergičku neurotransmisiju u pacijenata obolelih od maligniteta. Akumulacija serotonina na nivou 5-HT-2C receptora povezana je sa regulacijom apetita (24). Ovaj podtip serotoninских receptora eksprimiran je u propiomelanokortnim neuronima hipotalamusa, koji imaju značajno mesto u anoreksigenoj aktivnosti (20).

Citokini, kao što su TNF- α , IL-1, IL-6 i interferon- γ (IF- γ), mogu imati značajnu ulogu u etiologiji kancerske kaheksije (25). Još nije jasno da li tumorske ćelije proizvode ove citokine ili to čine ćelije domaćina koje učestvuju u zapaljenju, pod uticajem tumorskih ćelija. Već je poznato da pomenuti citokini mogu uticati na apetit (26). On i nakon sinteze prolaze hemato-encefalnu barijeru i dolaze do hipotalamusa, gde utiču na centar za glad, tj. na apetit i unos hrane. Anoreksija indukovana faktorom tumorske nekroze alfa i interleukinom 6 može biti blokirana inhibitorima ciklooksigenaze, čemu ide u prilog i činjenica da i prostaglandini imaju direktnu ulogu u supresiji apetita (27). Visok serumski nivo ovih citokina u korelaciji je sa progresijom nekih tumora (20). Pokazano je da hronična primena ovih citokina dovodi do redukcije apetita i indukcije kaheksije. Kod ljudi IL-1 ima značajno mesto u nastanku kaheksije, tako da megestrol acetat, preko redukcije ekspresije IL-1, utiče na nivo neuropeptida Y koji je oreksigen. Ovi citokini takođe indukuju potrošnju mišićne mase povezanu sa kancerom, aktiviranjem proteolize, preko nelizozomnog ATP-zavisnog proteazomnog puta, ali i lipolizu, inhibicijom enzima lipoprotein lipaze (LPL) preko stimulacije lipolize ili supresije transkripcije ovog enzima (16). TNF- α indukuje sintezu IL-6 i pokreće proinflatornu kaskadu u akutnom kataboličkom odgovoru tela (16). Svi ovi citokini inhibišu ekspresiju informacione RNK lipoprotein lipaze i direktno stimulišu lipolizu, osim IL-6 koji ne pokazuje ovaj efekat.

C-reaktivni protein (CRP) je znak sistemskog inflamatornog odgovora. U jednoj od studija je pokazano da kod gastrointestinalnog maligniteta stopa smanjenja telesne težine korelira sa skokom serumskog CRP (28).

Kod pacijenata obolelih od maligniteta postoji i negativan bilans azota, tj. povećana je proteoliza, a smanjena sinteza proteina, što rezultuje smanjenjem mišićne mase i gubitkom u telesnoj težini (20). Miostin je ekstracelularni

citokin u skeletnim mišićima i ima značajnu ulogu u negativnoj regulaciji mišićne mase (29). Vezuje se za IIB receptore i pokreće nekoliko različitih signalnih kaskada koje dovode do smanjenja mišićnog rasta i diferencijacije. Poremećena regulacija miostina izgleda igra centralnu ulogu u patogenezi smanjenja mišićne mase kod kancerske kaheksije.

Takođe je pokazano da je kod pacijenata sa malignitetom koji su imali kongestivnu srčanu insuficijenciju nakon upotrebe inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima došlo do povećanja potkožnog masnog tkiva i mišićne mase, pa se smatra da angiotenzin II može imati ulogu kao katabolički agens (16). To je potvrđeno i na pacovima nakon intravenske aplikacije angiotenzina II kada je došlo do smanjenja telesne težine.

Insulinu sličan faktor rasta 1 (IGF-1) deluje pozitivno na regulaciju rasta mišića (29). Kada nisu normalni uslovi u mišićima, ovaj faktor može da blokira miostatin signalni put i da dominira (30). Međutim, preterana ekspresija miostina može inhibirati IGF-1 (31). On ima sposobnost i da prevencira apoptozu posredovanu TNF- α . IGF-1 reguliše miostatin preko inhibicije transkripcionih faktora odgovornih za indukciju atrogena, gena koji ima uticaja na atrofiju mišića, preko fosforilacije PI3K/Akt signalnog puta (29).

Melanin koncentrišući hormon (MCH) je osetljiv na leptin i stimuliše unos hrane (32). Vezuje se za dva tipa receptora vezanih za G-protein u mozgu, MCH1 i MCH2 receptori. Pokazano je da kod umrlih pacijenata sa kaheksijom postoji značajno veća gustina MCH1 receptora u mozgu u odnosu na kontrolnu grupu normalno uhranjenih pacijenata (33). To je potvrda da MCH funkcioniše kao oreksigeni agens.

Čak i sama antineoplastična terapija ima negativan efekat na unos hrane tako što utiče na sistemski inflamatorni odgovor, povećava potrošnju energije, izazivanja povraćanja i drugo (34, 35). Takođe, nastaje i hiperkatabolizam koji je direktna posledica metabolizma tumora, sistemске inflamacije i drugih efekata povezanih sa tumorom. CRP je u pozitivnoj korelaciji sa gubitkom telesne težine i razvojem stanja pothranjenosti. Kod njih dolazi i do skoka aktivnosti jedarnog faktora kapa-B (NF- κ B) koji ima značajnu ulogu u smanjenju regulacije inflamatorne genske ekspresije, ciklooksigenaze-2, sinteze azot oksida, TNF- α , IL-1 i IL-6, i zbog toga dolazi do povećane ćelijske proliferacije i prevencije apoptoze (20).

Radioterapija kancera takođe ima značajnu ulogu u nastanku kaheksije, jer dovodi do oštećenja ćelija koje se brzo dele, kakve su epitelne ćelije gastrointestinalnog trakta. Posebno je značajan radijacioni mukozitis koji se karakteriše teškim ulceracijama lokalizovanim u usnoj duplji, usled čega bolesnici veoma teško konzumiraju čvrstu hranu (36-38). Ove promene se javljaju 7 do 10 dana nakon radioterapije i zahvataju najpre epitelni sloj sluznice, a onda se produbljuju i na subepitelno vezivno tkivo usled čega se javlja bol pri gutanju, žvakanju i normalnom unošenju hrane, pa sve to zajedno rezultira pothranjenošću. Promene su posebno izražene kod radioterapije tumora lokalizovanih u predelu glave i vrata i to akutno u obliku orofaringealnog mukozitisa, kserostomije, zapaljenja pljuvačnih žlezdi, poremećaja čula ukusa i retko nekroze tkiva, a hronično atrofije i fibroze sluznice, kserostomije, zubnog karijes kao posledice kseros-

tomije, infekcija, posebno kandidijaza, poremećaja čula ukusa, nekroze tkiva, kožne i mišićne fibroze sa oštećenjima temporo-mandibularnog zgloba i trizmusom i poremećaja gutanja (37, 38).

Farmakoterapijske mogućnosti lečenja pothranjenih pacijenata u stanjima maligniteta

Pored adekvatne nege pacijenata obolelih od malignih tumora, adekvatne ishrane, fizičke aktivnosti, stalnih kontrolnih pregleda, psihološke podrške, kauzalne terapije maligniteta, palijativne nege pacijenata i prevencije/terapije neželjenih efekata citostatske, hemioterapije i radioterapije, potrebno je u odgovarajućim indikacijama lečiti i samu pothranjenost farmakološkom terapijom. Tu se koriste pre svega progestageni, kanabinoidi i kortikosteroidi (39).

Progestageni su prva linija terapije (megestrol acetat i medroksiprogesteron acetat) kod ove grupe pacijenata (39). Oni deluju tako što redukuju aktivnost tirozin hidrosilaze i dopamina i time povećavaju apetit, tj. deluju preko neuropeptida Y u ventromedijalnom hipotalamusu ili smanjenom sintezom proinflatornih citokina (16). Kanabinoidi (dronabinol, marinol, nabilone) stimulišu apetit tako što ostvaruju efekat na hipotalamičke 1 receptore za kanabinoide i njihove povezanosti sa leptinom (20, 39). Kortikosteroidi (deksametazon, metilprednizolon, prednizolon) imaju antiemetički efekat, stimulišu apetit, a imaju i euforički efekat.

Hidrazin i hidrazin sulfat su supstance koje inhibiraju fosfoenol piruvat karboksikinazu i interferiraju sa glukoneogenezom (40).

Omega-3 polinezasićene masne kiseline, eikozapentaenoična kiselina i dokosaheksaenoična kiselina (riblje ulje), imaju supresivan efekat na produkciju proinflatornih citokina i medijatora posredovanih arahidonskom kiselinom (11, 41). U *in vitro* uslovima pokazano je da terapija ovim masnim kiselinama dovodi do povećanja telesne težine i mišićne mase, verovatno preko supresije produkcije proinflatornih medijatora, ali i poboljšanja apetita, slično progestagenima (11, 16). Oni dodatno povećavaju i fizičku aktivnost jer dovode do povećanog stvaranja energije u telu. Ako se omega-3 polinezasićene masne kiseline kombinuju sa progestagenima, ne dobija se dodatni efekat, tako da se uvek upotrebljava samo jedna grupa preparata.

β -hidroksi- β -metilbutirat (HMB) je sličan eikozapentaenoičnoj kiselini i dovodi do smanjenja degradacije proteina posredovane faktorom proteolizne-indukcije u skeletnim mišićima, i to preko nishodne regulacije, povećanjem ekspresije i aktivnosti ubikvitin-proteaznog puta (42). HMB prevenira aktivaciju NF- κ B čime inhibiše aktivaciju protein kinaze C, što rezultuje stabilizacijom I κ B-NF κ B kompleksa, a takođe smanjuje depresiju sinteze proteina.

Pokušava se i sa anticitokinskom terapijom, koja je dala određene rezultate. Tu je anti-IL-6 monoklonsko antitelo, a takođe se pokušava i sa pentoksifilinom (fosfodiesterazni inhibitor koji inhibiše sintezu faktora tumorske nekroze), talidomidom (takođe redukuje sintezu TNF- α , tako što povećava razgradnju informacione RNK u njegovoj sintezi, a takođe blokira gensku regulaciju preko NF- κ B) i

suraminom koji značajno smanjuju oslobađanje citokina u telu, ali svi imaju dosta neželjenih efekata i nisu dali zadovoljavajuće rezultate. Kombinacija etanercepta sa docitakselom je pokazala izvesne rezultate (13).

Lečenje kaheksije se pokušava i sa terapijom koja menja neurohumoralnu transmisiju, pre svega serotonergičku. Kako se serotonin sintetiše iz svog prekursora triptofana, dodatak aminokiselina razgranatog lanca (leucin, izoleucin i valin), koje se ponašaju kao kompetitivni inhibitori triptofana, smanjuje sintezu serotonina, a time i serotonergičku neurotransmisiju (11). Time se blokira povećana hipotalamička aktivnost posredovana serotoninom. Takav preparat je ciprohepatidin, koji je u stvari histaminski agonista sa antiserotoninskim efektom i efektom stimulacije apetita (16). Takođe se koriste i drugi antiserotoninski agensi, kakvi su mirtazapin i ondasetron (10). Sličan efekat ima i N-acetilcistein koji povećava raspoloživost cisteina.

Melarkotin antagonista (MC4) ima efekta u prevenciji anoreksije, smanjenju telesne težine i bazalne energetske potrošnje (10). MC4 receptori su uključeni u anoreksičnu kaskadu i preko njih se modifikuje unos hrane i preko leptin-zavisnog i preko leptin-nezavisnog mehanizma (13).

Grelin, oreksigeni agens, je hormon koji se produkuje u ćelijama želuca i aktivira aferentna vlakna koja šalju signal za unos hrane, tj. signal gladi. Kad se pokušalo sa njegovim intravenskim davanjem, trebalo je da poveća potrebu za unosom hrane i da dodatno stvara energiju; međutim, dobijeni rezultati su bili kontradiktorni (11, 16). On stimuliše oslobađanje faktora rasta i povećava apetit. Iako je pokazano da kod kancerskih pacijenata grelin stimuliše energetske unos za oko 30%, ovi faktori rasta bi mogli da stimulišu tumorske ćelije da produkuju tumorske faktore rasta, pa njegova primena nije ušla u standardnu proceduru. Na eksperimentalnim modelima je pokazano da intravenska primena grelina povećava unos hrane i telesnu težinu tako što povećava ekspresiju oreksigenih peptida, a smanjuje ekspresiju IL-1 receptorskih transkripta.

Kako je produkcija eikozanoida uključena u patogenezu anoreksije i kaheksije, inhibitori ciklooksigenaze su na animalnom modelu pokazali da smanjuju stvaranje tumorskih faktora rasta i poboljšavaju ova stanja (43). Nesteroidni antiinflatorni lekovi smanjuju sintezu prostaglandina koji imaju značajno mesto u patogenezi kaheksije (16). Kod ljudi se, generalno, pokazalo da kombinacija sistemske antiinflatorne terapije - indometacin, ibuprofen, sa povećanim nivoom eritropoetina i individualnim dijetesko-higijenskim režimom produžava život i fizički kapacitet pacijenata obolelih od maligniteta (44).

Antiinflatorni citokin interleukin-15 je anabolički faktor u skeletnim mišićima i smanjuje katabolizam a povećava anabolizam proteina i povećava mišićnu masu (13).

Uticao na uhranjenost mogu imati i neki drugi lekovi, kao što su npr. anabolički steroidi. Neki njihovi predstavnici (fluoksimesteron, oksandrolon) imaju selektivni efekat, u smislu povećanja mišićne mase i telesne težine, a minimalnu androgenu aktivnost (10, 13). Takođe, uticaj mogu imati i β 2-agonisti (formeterol), koji favorizuju proteinsku depoziciju tako što aktiviraju sintezu proteina a smanjuju razgradnju mišićne mase. β -antagonisti redukuju potrošnju telesne energije i poboljšavaju iskoristljivost supstrata. Inhibitori

angiotenzin konvertujućeg enzima (kaptopril) smanjuju produkciju faktora tumorske nekroze alfa. Antianemijski lekovi (eritropoetin) poboljšavaju metabolizam i fizičke kapacitete povećanjem eritropoeze i smanjenjem produkcije citokina koji indukuju kaheksiju. Adenozin-tri-fosfat (ATP) i kreatin su direktni izvori energije. Inhibitori proteolitickog sistema (aldehidi, laktacistin, β -lakton) mogu blokirati degradaciju ćelijskih proteina do 90%. Ispituju se i anti-miostatin, blokator miostatina, faktora rasta koji indukuje nastanak kaheksije. Takođe, aktivatori receptora povezanih sa kortikotropinom 2 modulišu stanje stresa i preveniraju proteolizu mišića, što bi se moglo iskoristiti u daljim ispitivanjima.

Pored toga, mogu se koristiti i neki biljni i homeopatski lekovi - Kampo formula i rikkunshito (20, 45, 46). Međutim, zbog mnogobrojnih aktivnih principa potrebno je pažljivo i obazrivo primenjivanje ovih lekova, odnosno planirana ispitivanja o njihovom mehanizmu dejstva i eventualnim terapijskim efektima.

Zaključak

Pothranjenost je danas veoma čest primarni ili sekundarni zdravstveni problem. Treba je što pre prepoznati, postaviti dijagnozu i krenuti sa lečenjem. Kod pacijenata obolelih od malignih bolesti, sa lečenjem pothranjenosti potrebno je krenuti što je ranije moguće, već u toku primene antitumorske terapije, jer se smatra da ovo značajno produžava preživljavanje pacijenata, kao i njihov kvalitet života.

Zahvalnica

Autori se zahvaljuju Ministarstvu nauke, prosvete i tehnološkog razvoja Republike Srbije za finansijska sredstva koja su pružena u okviru projekta N°175014, i N°175093 a koja su delimično iskorišćena tokom pisanja ove aktuelne teme. Posebno se zahvaljujemo prof. dr Bogdanu Boškoviću koji je pomogao dragocenim savetima u pisanju ove aktuelne teme.

Abstract

Cachexia is a disease related malnutrition refers to the under nutrition. It can cause significantly damage to the human body. It is usually a consequence of serious disorders as malignant diseases. As a consequence of malnutrition can be numerous health disorders, which themselves may have further complicate the patient's condition deteriorated. This primary or secondary health problem should be as soon as possible diagnosed, and thereafter start with the treatment.

LITERATURA

1. Brotherton A, Holdoway A, Mason P, McGregor I, Parsons B, Pryke R. Managing adult malnutrition in the community: Including a pathway for the appropriate use of oral nutritional supplements (ONS). Poslednja izmena dokumenta maj 2012. (www.malnutritionpathway.co.uk.) (Preuzeto 10.05.2014.).
2. Vasiljević N, Dragović R, Paunović K, Ristić G. Problemi ishrane starih osoba. Vojnosanitetski pregled. 2005; 62(1):51-57.
3. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment. Oxford: CABI publishing; 2003.
4. Elia M, Russell CA. Combating malnutrition: recommendations for action. Report from the advisory group on malnutrition, led by BAPEN; 2009.
5. Binkley JF. Basics of nutrition and patient assessment. In: Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo BJ, Jacobson PA, Kradjan WA, Williams BR, editors. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. Tenth edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2013. p. 861-71.
6. Couch M, Lai V, Cannon T, Guttridge D, Zanation A, George J, Hayes DN, Zeisel S, Shores C. Cancer cachexia syndrome in head and neck cancer patients: part 1. diagnosis, impact on quality of life and survival, and treatment. Head Neck. 2007; 29(4):401-11.
7. Elia M, editor. Nutritional screening for adults: a multidisciplinary responsibility. The „MUST“ report. Redditch, UK, BAPEN: 2003.

(http://www.bapen.org.uk) (Preuzeto 20.05.2014.).

8 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Nutrition support in adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. Clinical Guideline 32; 2006.

9. BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2014. British National Formulary.

(http://bnf.org/bnf/index) (Preuzeto 20.05.2014.).

10. Muliawati Y, Haroen H, Rotty LW. Cancer anorexia - cachexia syndrome. Acta Med Indones. 2012; 44(2):154-62.

11. Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy Insight: Cancer Anorexia? Cachexia Syndrome-When All You Can Eat Is Yourself. Nat Clin Pract Oncol. 2005; 2(3):158-65.

12. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library 2004; 4:17.

13. Argilés JM, Olivan M, Busquets S, López-Soriano FJ. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. Cancer Management and Research. 2010; 2:27-38.

14. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. Nat Rev Cancer. 2002; 2:862-71.

15. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. Int J Cancer. 2001; 93:380-3.

16. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. Physiol Rev. 2009; 89(2):381-410.

17. Ramos EJ, Suzuki S, Marks D, Inui A, Asakawa A, Meguid MM. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2004; 7(4):427-34.

18. Uomo G, Galluci F, Rabitti PG. Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: recent development in research and management. J Pancreas. 2006;7(2):157-62.

19. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature. 1998; 395(6704):763-70.

20. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Nakamura N, Inui A. Cancer cachexia--pathophysiology and management. J Gastroenterol. 2013; 48(5):574-94.

21. Davis MP, Dreicer R, Walsh D, Lagman R, LeGrand SB. Appetite and cancer-associated anorexia: a review. J Clin Oncol. 2004;22:1510-7.

22. Shaw JH, Wolfe RR. Fatty acid and glycerol kinetics in septic patients and in patients with gastrointestinal cancer. The response to glucose infusion and parenteral feeding. Ann Surg. 1987; 205:368-76.

23. Drott C, Persson H, Lundholm K. Cardiovascular and metabolic response to noradrenaline infusion in weight-losing patients with and without cancer. Clin Physiol. 1989; 9:427-39.

24. Schreiber R, Selbach K, Asmussen M, Hesse D, De Vry J. Effects of serotonin(1/2) receptor agonists on dark-phase food and water intake in rats. Pharmacol Biochem Behav. 2000; 67(2):291-305.

25. Moldawer LL, Copeland EM. Proinflammatory cytokines, nutritional support, and the cachexia syndrome: interactions and

- therapeutic options. *Cancer*. 1997; 79(9):1828-39.
26. Plata Salaman CR, Oomura Y, Kai Y. Tumor necrosis factor and interleukin 1 beta: suppression of food intake by direct action in the central nervous system. *Brain Res*. 1998; 448:106-14.
27. Hellerstein MK, Meydani S, Meydani M, Wu K, Dinarello CA. Interleukin-1-induced anorexia in the rat: influence of prostaglandins. *J Clin Invest*. 1989; 84:228-35.
28. Deans D, Tan B, Wigmore S, Ross JA, de Beaux AC, Paterson-Brown S, Fearon KC. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2009; 100(1):63-9.
29. Elkina Y, Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J Cachex Sarcopenia Muscle*. 2011; 2(3):143-51.
30. Trendelenburg AU, Meyer A, Rohner D, Boyle J, Hatakeyama S, Glass DJ. Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009; 296(6):C1258-70.
31. Amirouche A, Durieux A-C, Banzet S, Koulmann N, Bonnefoy R, Mouret C, Bigard X, Peinnequin A, Freyssen D. Down-regulation of Akt/mammalian target of rapamycin signaling pathway in response to myostatin overexpression in skeletal muscle. *Endocrinology*. 2009; 150(1):286-94.
32. Ludwig DS, Tritos NA, Mastaitis JW, Kulkarni R, Kokkotou E, Elmquist J, Lowell B, Flier JS, Marabos-Flier E. Melanin-concentrating hormone overexpression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2001; 107:379-86.
33. Unmehopa UA, van Heerikhuizen JJ, Spijkstra W, Woods JW, Howard AD, Zycband E, Feighner SD, Hreniuk DL, Palyha OC, Guan XM, MacNeil DJ, Van der Ploeg LHT, Swaab DF. Increased melanin concentrating hormone receptor type I in the human hypothalamic infundibular nucleus in cachexia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:2412-9.
34. Fearon K, Dachele M, Skipworth R. Citation information. In: Nicholson J, Hofbauer K, Anker S, Inui A, editors. *Pharmacotherapy of Cachexia*. Boca Raton: CRC Press; 2009. p. 117-42.
35. Theologides A. Cancer cachexia. *Cancer*. 1979; 43:2004-12.
36. Daković D, Ljušković B, Jović N, Mileusnić D. Stomatološki tretman oralnih komplikacija u toku radiacione terapije tumora glave i vrata. *Stomatološki glasnik Srbije*. 2002; 49(3-4):106-9.
37. Agarwal P, Upadhyay R, Agarwal A. Radiotherapy complications and their possible management in the head and neck region. *Indian J Dent Res*. 2012; 23(6):843.
38. Rahman S, Maillou P, Barker D, Donachie M. Radiotherapy and the oral environment: the effects of radiotherapy on the hard and soft tissues of the mouth and its management. *Eur J Prosthodont Restor Dent*. 2013; 21(2):80-7.
39. Pascual López A, Roqué i Figuls M, Urrútia Cuchi G, Berenstein EG, Almenar Pases B, Balcells Alegre M, Herdman M. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *J Pain Symptom Manage*. 2004; 27(4):360-9.
40. John M. Appetite stimulants. In: Nicholson JR, Hofbauer KG, Anker SD, Inui A, editors. *Pharmacotherapy of cachexia*. Boca Raton: CRC Press; 2005. p. 291-302.
41. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, Van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, Giacosa A, Van Gossum A, Bauer J, Barber MD, Aaronson NK, Voss AC, Tisdale MJ. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut*. 2003; 52(10):1479-86.
42. Smith HJ, Wyke SM, Tisdale MJ. Mechanism of the attenuation of proteolysis-inducing factor stimulated protein degradation in muscle by hydroxy-methylbutyrate. *Cancer Res*. 2004; 64:8731-5.
43. Lundholm K, Daneryd P, Bosaeus I, Körner U, Lindholm E. Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: Effects on survival, metabolism, and function. *Cancer*. 2004; 100(9):1967-77.
44. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res*. 1999; 59:4493-501.
45. Suzuki Ö, Asakawa A, Amitani H, Nakamura N, Inui A. Cachexia and herbal medicine: perspective. *Curr Pharm Des*. 2012; 18(31):4865-88.
46. Fujitsuka N, Asakawa A, Amitani H, Hattori T, Inui A. Efficacy of ghrelin in cancer cachexia: clinical trials and a novel treatment by rikkunshito. *Crit Rev Oncog*. 2012; 17(3):277-84.