

## Presnovne spremembe pri rakasti kaheksiji in nove smernice

Nada Rotovnik-Kozjek

Rak je biološko heterogena bolezen. Sindrom rakaste kaheksije spada med temeljne značilnosti bolezenske slike bolnika z rakom (1). Ob diagnozi rakastega obolenja simptomi in znaki rakaste kaheksije praviloma še niso vidni. Razvoj kaheksije vpliva na potek rakaste bolezni in njeno zdravljenje (1, 2).

Ljudje, ki zbolijo za rakasto boleznijo in izgubijo 10 % telesne teže, ne živijo enako dolgo kot tisti z enakimi raki, v podobnem stadiju, ki ostanejo dobro prehranjeni (2).

### Opredelitev in prevalenca kaheksije

Beseda kaheksija izhaja iz grške besede »kakos«, kar pomeni »slab«, in »hexis«, kar pomeni »stanje«. Jasne opredelitve kaheksije ali »slabega stanja« ni. Pogosto uporabljana opredelitev je nenamerna izguba telesne teže za 5–10 % glede na telesno težo pred boleznijo, pri čemer vzrok izgube telesne teže ni očiten (3). Stanje lahko opredelimo tudi kot »sindrom anoreksija-kaheksija«, ki poleg izgube telesne teže vključuje tudi anoreksijo, propadanje funkcionalnih tkiv, slabo kondicijo bolnika in končno smrt zaradi kaheksije. Ta opredelitev je praktična, vendar je predvsem opisna in ne upošteva patogeneze razvoja rakaste kaheksije, ki ga patofiziološko opredelimo kot stanje beljakovinsko energetske malnutricije (PEM). Anoreksija ni nujna sestavina kaheksije, ampak je velikokrat neposredna posledica drugih bolnikovih težav, ki prispevajo k izgubi telesne teže. To je lahko obstrukcija prebavil zaradi rakastega obolenja, lahko je vzrok navzea in obstipacija zaradi zdravljenja bolečine z opiaty. Velikokrat je vzrok kemoterapija, bolnik je lahko anoreksičen zaradi bolečin in depresije. Vse te dejavnike, ki so prisotni v poteku rakaste bolezni, lahko s simptomatskimi podpornimi ukrepi zdravimo, velikokrat tudi samo anoreksijo omilimo ali odpravimo, s čimer izboljšamo kakovost življenja bolnika z rakom.

Za prepoznavo kaheksije je pomembno dejstvo, da je izguba telesne teže pri sistemske bolezni prisotna kljub zadostnem vnosu hranil. Gre za obliko stresnega stradanja, ki ni značilno le za bolnike z rakasto boleznijo. Vidimo ga tudi pri mnogih drugih boleznih, kjer je eden od patogenetskih mehanizmov bolezni sistemske vnetne odziv. Klasičen primer teh bolezni so kronične vnetne bolezni, kot so AIDS, revmatoidni artritis, popuščanje srca in KOPB.

Presnovne spremembe rakaste kaheksije se pojavijo že, ko simptomi in znaki rakaste kaheksije praviloma še niso vidni. Razvoj rakaste kaheksije vpliva na potek bolezni in njeno zdravljenje (1, 2). Ljudje, ki zbolijo za rakasto boleznijo in izgubijo 10 % telesne teže, ne živijo enako dolgo kot tisti z enako boleznijo.

Z razvojem znanja o presnovnih spremembam pri rakasti bolezni se kaheksija kot vzrok smrti pojavlja vedno

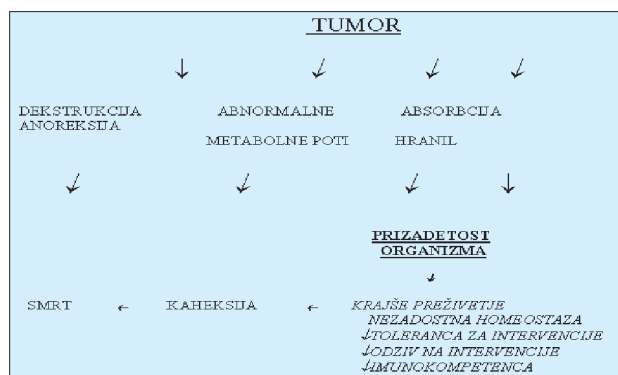
pogosteje in v drugi polovici prejšnjega stoletja so opisali spremembe zaradi rakaste kaheksije kot neposreden povod za smrt bolnika z rakom v več kot 50 % (4).

Razvoj kaheksije je hitrejši pri otrocih in starostnikih. Razlikuje se tudi glede na vrsto tumorja. Pri raku dojke in krvnih rakih je v začetni fazi bolezni izguba telesne teže redka. Pri bolnikih s tumorji prebavil se znatna izguba telesne teže pojavi v 80 % (5), pri bolnikih s tumorji pljuč pa v 60 %, in to že pred postavitvijo diagnoze. Z napredovanjem bolezni se izguba telesne teže povečuje in pred smrtjo je prevalenca napredovale kaheksije pri teh rakih 80 %. Izgubljanje telesne teže pri bolnikih z navidezno enakim tumorjem in podobno fazo bolezni se lahko zelo razlikujejo, kar kaže na razlike v tumorskem fenotipu in odzivu gostitelja kot pomembni determinanti razvoja kaheksije.

Razvoj kaheksije sam močno doprinese k podhranjenosti in je pri podhranjenih bolnikih še hitrejši. Po podatkih angleškega združenja za klinično prehrano (BAPEN) je 85 % bolnikov med zdravljenjem rakaste bolezni podhranjenih, še bolj zaskrbljujoč pa je podatek, da je iatrogeni vzrok podhranjenosti prisoten v 25–75 % (4). Močno je povezan s slabim poznavanjem patofiziologije rakaste bolezni in stresnih katabolnih stanj ter seveda s splošnim terapevtskim nihilizmom prehranske podpore bolnikov, ne samo rakastih. Poleg tega povečuje problem prehranske podpore bolnikov tudi to, da je za uspeh prehranske podpore potrebna individualna obravnava vsakega bolnika, ta pa je uspešna samo, kadar v njej sodeluje celoten zdravstveni tim.

### Patogeneza presnovnih sprememb rakaste kaheksije

Tako, kot je sam rak bolezen s številnimi pojavnimi oblikami, ima tudi presnovna prizadetost zelo različne klinične manifestacije. Razvoj rakaste kaheksije je kompleksen in večslojen (slika 1).



Slika 1. Patogeneza rakaste kaheksije.

Izguba telesne teže je le ena izmed komponent tega sindroma. Bistvo razvoja sindroma kaheksije je na eni strani vpliv rasti tumorja na bolnikov organizem in na drugi strani prizadetost organizma zaradi katabolnega vpliva protirakavega zdravljenja. Oba dejavnika skupaj vplivata na bolnikovo presnovo prek:

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

Vse te spremembe hkrati vplivajo na zmanjšan vnos hrane (anoreksijo) in neposredno na spremembe presnovnih procesov.

Za spremembe v neuroendokrinem sistemu je značilno povečano izločanje stresnih hormonov: katekolaminov (povečana je tudi adrenergična občutljivost), kortizola, glukagona in inzulina zaradi pojava fenomena stresne inzulinske odpornosti in ravnega hormona (6). Infuzija hormonov, kot so kortizol, glukagon in adrenalin, v ljudeh povzroči značilnosti kaheksije, kot je izguba beljakovin, povečano sintezo beljakovin akutne faze (PAF), povečano porabo energije in glukozno intoleranco (7). Prav tako so v fenomen anoreksije in kaheksije vpleteni tudi neurotransmiterski sistemi v hipotalamusu. Raziskujejo predvsem serotonin in melanokortikoidni sistem (8).

SIRS je sistemski vnetni odziv, ki se v organizmu razvije kot splošen odgovor na vsako poškodbo organizma. Glavni mediatorji tega odziva so citokini, ki spadajo med najpomembnejše efektorske molekule patofiziologije rakaste kaheksije, njihove povečane serumske koncentracije pa najdemo tudi pri drugih boleznih, povezanih s sindromom kaheksije, kot je na primer AIDS (9). Najbolj preučevani citokin je verjetno TNF- $\alpha$ . Vemo, da pospešuje razgradnjo mišičnih beljakovin in zavira lipoproteinsko lipazo. Drugi znani citokini, ki ji povezujejo s sindromom rakave kaheksije, so interleukin-1, ki pospešuje sproščanje TNF- $\alpha$  iz makrofagov, interleukin-6, interferon alfa in gama ter verjetno še številni drugi. V številnih kliničnih študijah so poskusili povezati serumsko raven citokinov in stopnjo kaheksije. Vzrok pretežno negativnih rezultatov teh študij je verjetno tudi 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 (10).

Prostaglandini predstavljajo pomembno stopnjo signalnih poti, ki vodijo do razgradnje beljakovin in verjetno predstavljajo mediatorje večine vnetnih citokinov. To spoznanje je pomembno, ker specifični inhibitorji prostaglandinov preprečujejo kaheksičen učinek TNF- $\alpha$  in IL-1 v eksperimentalnih razmerah (10).

Tudi tumorske celice tvorijo številne produkte, ki povzročajo najrazličnejše spremembe v organizmu in tudi neposredno prispevajo k razvoju rakaste kaheksije. Nekatere poznamo in eden izmed najbolj znanih je PIF (proteolysis inducing factor). Odkrili so, da je prisoten v urinu rakastih bolnikov z najrazličnejšimi oblikami rakov, kot so: rak trebušne slinavke, dojke, jajčnikov, pljuč in debelega črevesa, kadar izguba telesne teže presega 1 kg na mesec, ni pa ga v urinu tistih bolnikov, ki hujšajo zaradi drugega vzroka (11). Zmanjšanje puste telesne mase

bolnikov, pri katerih so odkrili PIF, naj bi bilo povezano z zmanjšanjem beljakovinske sinteze in povečanjem proteolize (12). Biokemični mehanizem, prek katerega deluje PIF, naj bi bila spodbuda proteolize, natančneje, aktivacija od ATP odvisne ubiquitin proteasomske proteolitične poti, in verjetno tudi aktivacija sinteze PAF (13). PIF torej ne vpliva samo neposredno na katabolizem beljakovin v skeletnih mišicah, ampak vpliva tudi na sintetske procese v jetrih, verjetno prek uravnavanja genske ekspresije, kar prispeva k splošnemu razvoju rakaste kaheksije.

Drugi pomembni katabolni faktor, ki so ga odkrili v urinu rakastih bolnikov s kaheksijo, je LMF (lipid-mobilizing factor), ki stimulira hidrolizo trigliceridov v maščevju in hkrati povečuje občutljivost maščevja rakastih bolnikov za lipolitične dražljaje. Zdi se, da se sproščene maščobne kisline presnavljajo v rjavem maščevju (14). Ta proces je energetsko neučinkovit in poteka v povezavi z odklopitvenimi energetskimi mehanizmi.

Poleg dejavnikov, ki neposredno katabolno vplivajo na presnovo, izločajo rakaste celice tudi snovi, ki posnemajo delovanje nekaterih hormonov in povzročajo bolezenske spremembe, značilne za pretirano izločanje teh hormonov. Ta vpliv imenujemo paraneoplastičen učinek rakastih celic. Klasičen primer je hipoglikemija, ki se lahko razvije pri tumorjih, ki sproščajo snov, podobno inzulinu IGF-II (inzulinski rastni faktor II).

V nasprotju s splošnim mišljenjem, da je vsak učinek rakastih celic na organizem paraneoplastičen, ta v resnici predstavlja zelo ozek in večinoma klinično razmeroma manj pomemben vpliv tumorja na organizem. Veliko pomembnejše za učinkovito prakso klinične prehranske podpore in zdravljenje kaheksije je poznavanje presnovnih sprememb, ki so temelj razvoja rakaste kaheksije in s tem povezanih značilnosti stresnega stradanja.

### Temeljne značilnosti presnovnih sprememb rakaste kaheksije

#### Bazalna presnova

Približno 60 % bolnikov z rakom ima patološko spremenjeno bazalno presnovo. Njeno stopnjo opredelimo s porabo energije v mirovanju. Ta je pri bolniku lahko povečana ali zmanjšana (15). Spremenjena stopnja je ena izmed bistvenih značilnosti, ki loči rakasto kaheksijo od presnovnih sprememb zaradi stradanja (slika 2). Pri

	STRADANJE	STRESNO STRADANJE
◆ ALBUMINI	N	↓↓↓
◆ VNETNI PARAMETRI	N	↓
◆ TRANSFERIN	↓	↓↓↓
◆ PREALBUMIN	↓	↓↓↓
◆ TELESNA TEŽA	↓	N ali ↑ (edem)
◆ TELESNO MAŠČEVJE	↓↓	↓↓
◆ TELESNI PROTEINI	POČASEN ↓	HITER ↓↓↓
◆ ECT	↓	↑
◆ DUŠIKOVA BILANCA	↓	NEG ↓↓↓
◆ PORABA ENERGIJE	↓	↑ ↑ ↑
◆ BOLEZENSKO STANJE	ANOREXIA NERVOSA MALABSOBCIJA	HUDO VNETJE, BAK, SEPESE, OPEKLINE,

Slika 2. Stresno stradanje.

kroničnem stradanju se je med evolucijo razvila takšna presnovna prilagoditev, da se bazalna poraba energije v telesu zmanjša. Tako se omogočita varčevanje energije in zaščita telesnih struktur. Ta prilagoditveni odziv izboljša možnosti organizma za preživetje. Pri stradanju zaradi bolezni pa neuroendokrini in vnetni mediatorji preprečujejo adaptacijsko zmanjšanje bazalne presnove. Včasih se zdi, da imajo bolniki z rakom nižjo bazalno presnovo, ker propadanje funkcionalnih tkiv vodi do zmanjšanja funkcionalne telesne mase (lean, to je predvsem mišična telesna masa). Poraba energije v mirovanju je namreč sorazmerna funkcionalni telesni masi. Bolniki z rakasto kaheksijo velikokrat zgledajo »normalno« hranjeni. Če pa jim izmerimo sestavo telesnih tkiv, lahko ugotovimo, da je prevelik delež maščevja in telesne vode. Zaradi zmanjšanja mišičnega tkiva se zdi, da je pri njih bazalna presnova lahko zmanjšana glede na njihovo aktualno telesno težo. Prav tako je razmeroma manjša energetska poraba rakastih bolnikov povezana s pogosto bistveno zmanjšano telesno aktivnostjo (16). Propadanje funkcionalnih telesnih tkiv še dodatno pripomore k hitri utrujenosti.

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 bazalna poraba energije povečana, medtem ko pri bolnikih z rakom črevesa in želodca tega niso dokazali (1).

#### Presnova ogljikovih hidratov

Večina čvrstih tumorjev je slabo prekrvljena, njihova presnova je pretežno anaerobna in zato odvisna predvsem od glukoze. Porabljena glukoza se pretvarja v laktat, ki se nato v jetrih v procesu Corijevega cikla spet pretvarja v glukozo. Aktivnost tega cikla je pri bolnikih z rakom nekajkrat povečana (17). Ta proces zaradi relativne energetske neučinkovitosti povzroča neto izgubo molekul ATP, s čimer posredno vpliva na izgubo funkcionalnih tkiv in telesne teže. Prav tako je pri bolnikih z rakom dokazano povečan proces glukoneogeneze. Vzrok te presnovne abnormalnosti ni popolnoma jasn, verjetno pa k njej prispevata povečana periferna ponudba glukoneogenetskih prekurzorjev in indukcija glukoneogenetskih encimov. Te spremembe postanejo izrazitejše z napredovanjem bolezni. Povečan obrat glukoze naj bi povečeval energetske porabe rakastih bolnikov za 260 kcal na dan (18).

#### Presnova 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 dejavnikov in sprememb v organizmu gostitelja.

#### Presnova beljakovin in sinteza beljakovin akutne faze (PAF)

Izguba beljakovinskih struktur organizma je glavna značilnost propadanja organizma pri razvoju rakave kaheksije. Glavno mesto izgube telesnih beljakovin so

skeletne mišice. Splošna značilnost presnove beljakovin je njihov povečan »turn-over«, pri katerem sta povečana tako gradnja kot razgradnja beljakovinskih struktur. Ker je razgradnja relativno večja, je neto učinek izgubljanje telesnih beljakovin (19). Vzrok tega pojava je kompleksen. Bistveni regulatorji tega procesa so katabolni hormoni, citokini in tumorski produkti, kot so katepsin D, PIF, TNF- $\alpha$ . Sinteza mišičnih beljakovin naj bi bila pri bolniku z rakom samo 8 % skupne sintetske aktivnosti v telesu. Pri zdravih je ta delež 53 % (20). Energetska cena tega povečanega obrata beljakovin je 100 kcal na dan (19).

Ena izmed pomembnih značilnosti razvoja rakaste kaheksije je tudi sinteza PAF v jetrih. Vnetni mediatorji v jetrnih celicah stimulirajo sintezo velikih količin beljakovin. Povečana je sinteza različnih beljakovin, kot so: fibrinogen in CRP (pozitivne beljakovine akutne faze) proteazni inhibitorji, apoproteini in drugi. Ob tem ostane sinteza albuminov nespremenjena (negativna beljakovina akutne faze) (13, 21). To spremembo v sintezi jetrnih beljakovin vidimo tudi pri poškodbah, okužbah in hudih vnetjih. Predstavlja del splošnega odziva organizma na poškodbo (22). Prisotnost PAF so našli v povezavi z izgubo telesne teže pri bolnikih s pljučnim rakom in rakom trebušne slinavke (23, 24). Močno je povezana s slabšo kakovostjo življenja bolnikov z rakom prebavil (24) in krajšim preživetjem bolnikov z tumorji ledvic, trebušne slinavke in rakom debelega črevesa (25).

Vnetni odziv poveča in spremeni potrebo organizma po aminokislinah. Kahektičen bolnik sicer lahko poje dovolj beljakovin, vendar je njegov vnos nekaterih aminokislin premajhen. To so predvsem aminokislina, ki so glukoneogenetski prekurzorji (26). Zaradi tega je povečana razgradnja skeletnih mišic, ki predstavljajo glavni vir aminokislin za sintezo PAF v jetrih. Ob tem je s prehrabnega stališča pomembno, da ustrezna prehrabna podpora bolnikov z rakom spodbuja sintezo negativnih beljakovin akutne faze, kot so albumini (enako pri zdravih) in tudi pozitivnih beljakovin akutne faze, kot je fibrinogen (27).

Gre za proces, ko se hranila preusmerijo iz anabolizma v reaktivne mehanizme, na primer vnetni odziv. Kratkoročno je ta odziv za organizem koristen, v primeru kroničnega vnetnega stanja, kot je rakasta kaheksija, pa dodatno prispeva k negativni energetski in dušikovi bilanci v telesu. Patofiziološko opredelimo ta proces kot katabolno (razgraditveno) stanje presnove. Razvije se PEM, ki jo navadno spremlja premajhen vnos mikrohranil. Posledica tega procesa je zmanjšanje in/ali sprememba funkcije številnih tkiv in organov. Tudi zaradi tega je še pomembnejše poznavanje presnovnih sprememb rakaste kaheksije in kombinacija prehranskih ukrepov z ukrepi protivnetne farmakonutricije (antikahektična zdravila) in uporabe zdravil za zmanjševanje vnetnega odziva.

Ne nazadnje so lahko dodaten razlog razvoja rakaste kaheksije tudi komorbidna stanja, ki jih imajo rakasti bolniki in dodatno prispevajo k slabši hranjenosti bolnika ter k razvoju kaheksije pri rakavi bolezni.

Klasičen primer so bolniki s KOPB, ki zbolijo za rakom pljuč. Dejavniki kaheksije zaradi pljučne patologije še pospešijo razvoj rakaste kaheksije.

## Nove smernice v prehranski podpori rakastega bolnika in zdravljenja rakaste kaheksije

### Zdravljenje s hrano

Med zdravljenjem je pomembno, da zagotovimo optimalno prehransko podporo, ki podpira bolnika med boleznijo in njenim zdravljenjem. Njen glavni namen je zmanjšati pohanjenost bolnikov. Poskusi zdravljenja s povečanim enteralnim ali parenteralnim hranjenjem (hiperalimentacijo) so se izkazali za neuspešne (28, 29). Pretiran vnos hranil v katabolnih stanjih organizem dodatno obremeni in povzroča presnovne zaplete. Značilen presnovni zaplet nekritičnega hranjenja je hiperglikemija, ki povečuje predvsem možnost okužb (30). Posledice nekritične parenteralne hiperalimentacije so leta 1989 celo povzročile, da je ameriško zdravniško združenje izdalo priporočila, »da je parenteralna prehrana rakastih bolnikov povezana z neto škodo in da ni stanja, ki bi opravičilo parenteralno prehrano rakastih bolnikov« (29). Kritična analiza raziskav parenteralne prehrane rakastih bolnikov pa je vendarle pokazala, da imajo podhranjeni rakasti bolniki neto korist tudi od parenteralne prehrane (30).

Danes vemo, da izvajanje sodobne prehranske podpore, poleg znanja same prehranskega zdravljenja, zahteva tudi znanje presnovnih manipulacij v katabolnih stanjih. V njih s substratno prehransko podporo podpiramo delovanje posameznih tkiv in organov. Nujno je spremljanje porabe danih hranil, pomagamo si z znanjem farmakonutricije, s katerim lahko učinkovito zmanjšamo katabolizem in tako še povečamo uspeh prehranskega zdravljenja.

### Zdravljenje z zdravili

Steroidi. Steroidi spadajo med najpogosteje uporabljane agense pri bolnikih z rakasto kaheksijo. V več študijah so pokazali, da uporaba steroidov izboljša tek in kakovost življenja bolje kot placebo, na primer deksametazon 3–6 mg na dan (31). Vendar steroidi ne zmanjšajo izgube telesne mase, simptomatski učinki so navadno kratkotrajni, vsekakor pa imajo številne stranske učinke. Prispevajo h katabolni hormonski konstelaciji in tako k razgradnji beljakovin in slabšemu nadzoru glikemije. Zato jih priporočajo za paliativno uporabo samo pri napredovalih oblikah bolezni.

*Progestacijski agensi.* Učinek progestagenov megesterola in medroksiprogesterona na izgubo telesne teže so obširno raziskovali na podlagi opažanj, da bolnice z rakom dojke, ki so uporabljale te agense, pridobivajo telesno težo. V več randomiziranih študij na različnih populacijah bolnikov z rakom, pri katerih so uporabljali odmerke od 240 do 160 mg na dan, so ugotovili povečanje teka in domnevno stabilizacijo telesne teže (32, 33), česar pa vse študije niso dokazale (34).

Ob tem pa imajo ti agensi številne stranske učinke, med drugim povečano pojavnost venske tromboze, edemov. Prav tako je nedavna študija, pri kateri so spremljali učinek megesterola ob zdravljenju s kemoterapijo, pokazala slabši odgovor na kemoterapijo in trend k slabšemu preživetju bolnikov, ki so uživali megesterol (35).

V študijah, kjer so učinek zdravljenja z megesterolom analizirali z uporabo tehnik merjenja sestave telesa, so pokazali, da je večina teže, ki jo bolnik »pridobi« ob taki stimulaciji teka, predstavlja predvsem nalaganje maščob in zadrževanje vode (36). Zato predlagajo uporabo progestagenov samo kot skrajni ukrep, pri zelo napredovalih oblikah rakaste bolezni. Uporaba progestagenov nikakor ni nadomestilo za prehransko obravnavo in prehransko zdravljenje podhranjenega rakastega bolnika, kot je pogosto praksa pri nas.

*Nesteroidna protivnetna zdravila.* Več študij je pokazalo pozitiven učinek na zmanjšanje fenomenov rakaste kaheksije pri zdravljenju z uporabo protivnetnih zdravil. Raziskava, v kateri so uporabljali ibuprofen v odmerku 400 mg 3-krat na dan, je pokazala zmanjšanje sinteze PAF, IL-6 in kortizola ter normaliziranje beljakovinskega obrata pri bolnikih z rakom debelega črevesa (37).

Ta zdravila imajo seveda številne stranske učinke, ki so resen omejitveni dejavnik njihove uporabe. Jih pa pri rakastih bolnikih v praksi zelo pogosto uporabljamo za zdravljenje bolečine in tako hkrati moduliramo potek rakaste kaheksije.

*Ribje olje in eikozapentoična kislina (EPA).* Ribje olje in EPA (poglavitna maščobna kislina n-3 v ribjem olju) vplivata na številne mediatorje rakaste kaheksije, vključno s tvorbo citokinov, PIF in sintezo PAF (38).

Klinične študije, v katerih so uporabljali EPA ali ribje olje na bolnikih s karcinomom trebušne slinavke, so pokazale, da uporaba teh preparatov omogoča stabilizacijo telesne teže in celo pridobivanje puste telesne mase. Pri meritvi sestave telesa so ugotovili, da se telesna teža ne poveča na račun zadrževanje vode ali kopičenja maščevja kot pri uporabi progestagenov.

Odmerki EPA, ki so jih uporabljali, so različni; menijo, da sta za farmakološki učinek potrebna vsaj 2 g EPA. Stranski učinki ribjega olja so minimalni, lahko se pojavijo navzea, steatoreja in flatulenca (39).

Prav tako so raziskovali uporabo kombinacije ribjega olja, kot sredstva za zmanjševanje kahektičnega procesa, in beljakovinskega dodatka, npr. anabolnega substrata. V prehranskem dodatku je bilo 2 g EPA in 600 kcal. Ugotovili so pozitivno dušikovo bilanco in pridobivanje puste telesne mase. Karnovsky performans status, ki odraža bolnikovo funkcionalno sposobnost, se je bistveno izboljšal. Zmanjšala se je sinteza PAF, prav tako se je zmanjšala sinteza drugih vnetnih mediatorjev (40).

### Druga zdravila.

Preizkušali so tudi številne anabole agense, kot so anabolni steroidi (41), kanaboidi, pentoksifilin, melatonin, hidrazini. Za zdaj so rezultati teh študij še negativni.

### Sklep

Dokazano je, da povečanje funkcionalne telesne mase bolniku omogoči zmanjšanje zapletov med zdravljenjem in skrajša zdravljenje (5).

Najpomembnejša ukrepa za podporo funkcionalne telesne mase pri rakastem bolniku sta preprečevanje podhranjenosti

bolnikov z ustrežno prehransko podporo in zdravljenje rakaste kaheksije.

Zato je strokovno nujna pravočasna identifikacija podhranjenosti in ustrežna prehranska podpora bolnikov z rakom. Prehranska podpora rakastemu bolniku mora biti zagotovljena dovolj zgodaj in v za bolnika najprimernejši obliki, da preprečimo razvoj podhranjenosti.

Potrebno je znanje substratne presnovne podpore in farmakonutricije. S kombinacijo prehranske podpore bolnika in uporabo antikahektičnih zdravil lahko upočasnimo razvoj rakaste kaheksije ter tako preprečimo in/ali zmanjšamo propadanje funkcionalnih tkiv. Tako bistveno izboljšamo kakovost bolnikovega življenja in uspeh zdravljenja.

### Viri

- Ottery FD. Definition of standardized nutritional assesment and interventional pathways in oncology. *Nutrition*. 1996; 12(1 suppl): S15–S19. Rewiev.
- DeWys et al, 1980, Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative oncology Group. *Am J Med* 69: 491–471.
- Brennan MF. Uncomplicated starvation versus cancer cachexia. *Cancer Res*. 1977; 37: 2359–2364.
- Allison SP. Hospital food as treatment. *BAPEN* 1999.
- Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin*. 2002; 52: 72–91.
- Burt ME, Aoki TT, Gorschboth CM, Brennan MF. Peripheral tissue metabolism in cancer-bearing man. *Ann Surg*. 1983; 198: 685–691.
- Bessey PQ, Watters JM, Aoki TT, Wilmore DW. Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury. *Ann Surg*. 1984; 200: 264–281.
- Marks DL, Ling N, Cone RD. Role of the central melanocortin system in cachexia. *Cancer Res*. 2001; 61: 1432–1438.
- Lahdeverta J, Maury CPJ, Teppo AM, Repo H. Elevated levels of circulating cachectin/tumor necrosis factor in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988; 85: 289–293.
- Smith BK, Kluger MJ. Anti-TNF-alpha antibodies normalised body temperature and enhanced food intake in tumor-bearing rats. *Am J Physiol*. 1993; 265: R615–R619.
- Todorov P, Cariuk P, McDevitt T, Coles B, Fearon K, Tisdale M. Characterisation of a cancer cachectic factor. *Nature*. 1996; 379: 739–742.
- Cariuk P, Lorite MJ, Todorov PT, Wigmore SJ, Tisdale MJ. Induction of cachexia in mice by a product isolated from the urine of cachectic cancer patients. *Br J Cancer* 1997; 76: 606–613.
- Lorite MJ, Thompson MG, Drake JL, Carling G, Tisdale MJ. Induction of muscle protein degradation induced by a cancer cachectic factor. *Br J Cancer* 1998; 78: 850–856.
- Islam-Ali B, Khan S, Price SA, Tisdale MJ. Modulation of adipocyte G-protein expression in cancer cachexia by a lipid-mobilizing factor (LMF). *Br J Cancer* 2001; 85: 758–763.
- Brennan MF. Uncomplicated starvation versus cancer cachexia. *Cancer Res*. 1977; 37: 2359–2364.
- Knox LS, Crosby LO, Feurer ID, Buzby GP, Miller CL, Mullen JL. Energy expenditure in malnourished cancer patients. *Ann Surg*. 1983; 197: 152–162.
- Gibney E, Jennings G, Jebb SA, Murgatroyd PR, Elia M. Measurement of total energy expenditure in patients with lung cancer and validation of the bicarbonate-urea method against whole-body indirect calorimetry. *Proc Nutr Soc*. 1997; 56: 226A.
- Lawson DH, Richmond A, Nixon DW, et al. Metabolic approaches to cancer cachexia. *Ann Rev Nutr* 1982; 2: 277–301.
- Shaw JHF, Wolfe RR. Glucose and urea kinetics in patients with early and advanced gastrointestinal cancer: the response to glucose infusion, parenteral feeding, and surgical resection. *Surgery*. 1987; 101: 181–191.
- Fearon KCH, Hansell DT, Preston T, et al. Influence of whole body protein turnover rate on resting energy expenditure in patients with cancer. *Cancer Res*. 1988; 48: 2590–2595.
- Dworzak F, Ferrari P, Gavazzi C, Maiorana C, Bozzeti F. Effects of cachexia due to cancer on whole body and skeletal muscle protein turnover. *Cancer*. 1998; 82: 42–48.
- Fearon KCH, Falconer JS, Slater C, McMillan DC, Ross JA, Preston T. Albumin synthesis rates are not decreased in hypoalbuminemic cachectic cancer patients with an ongoing acute-phase protein response. *Ann Surg*. 1998; 227: 249–254.
- Baumann H, Gaudie J. The acute phase response. *Immunol Today*. 1994; 15: 74–80.
- Simons JPFHA, Schols AMWJ, Buurman WA, Wouters EFM. Weight loss and low body cell mass in males with lung cancer: relationship with systemic inflammation, acute-phase response, resting energy expenditure, and catabolic and anabolic hormones. *Clin Sci*. 1999; 97: 215–223.
- Barber MD, Ross JA, Fearon KCH. Changes in nutritional, functional and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer*. 1999; 35: 106–110.
- Nielsen HJ, Pappot H, Christensen IJ, et al. Association between plasma concentrations of plasminogen activator inhibitor-1 and survival in patients with colorectal cancer. *Br Med J*. 1998; 316: 829–830.
- Reeds PJ, Fjeld CR, Jahoor F. Do the differences between the amino acid compositions of acute-phase and muscle proteins have a bearing on nitrogen loss in traumatic states? *J Nutr*. 1994; 124: 906–910.
- Barber MD, Fearon KCH, McMillan DC, Slater C, Ross JA, Preston T. Liver export protein synthetic rates are increased by oral meal feeding in weight-losing cancer patients. *Am J Physiol*. 2000; 279: E707–714.
- Evans WK, Nixon DW, Daly JM, et al. A randomised trial of oral nutritional support versus ad lib nutritional intake during chemotherapy for advanced colorectal and non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1987; 5: 113–124.
- American College of Physicians. Parenteral nutrition in patients receiving cancer chemotherapy. *Ann Intern Med*. 1989; 110: 734–736.
- Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med*. 1991; 325: 525–532.
- Moertel CG, Schutt AJ, Reitmeier RJ, Hahn RG. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer*. 1974; 33: 1607–1609.
- Loprinzi CL, Ellison NM, Schaid DJ, et al. Controlled trial of megestrol acetate for the treatment of cancer anorexia and cachexia. *J Natl Cancer Inst*. 1990; 82: 1127–1132.

34. Filiu J, Gonzalez-Baron M, Berrocal A, et al. Usefulness of megestrol acetate in cancer cachexia and anorexia. A placebo controlled study. *Am J Clin Oncol.* 1992; 15: 436–440.
35. McMillan DC, Simpson JM, Preston T, et al. Effect of megestrol acetate on weight loss, body composition and blood screen of gastrointestinal cancer patients. *Clin Nutr.* 1994; 13: 85–89.
36. Rowland KM, Loprinzi CL, Shaw EG, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of cisplatin and etoposide plus megestrol acetate/placebo in extensive -stage small-cell lung cancer: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 135–141.
37. Loprinzi CL, Schaid DJ, Dose AM, Burnham NL, Jensen MD. Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 152–154.
38. Preston T, Fearon KCH, McMillan DC, et al. Effect of ibuprofen on the acute-phase response and protein metabolism in patients with cancer and weight loss. *Br J Surg.* 1995; 82: 229–234.
39. Wigmore SJ, Fearon KCH, Maingay JP, Ross JA. Down-regulation of the acute-phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6. *Clin Sci.* 1997; 92: 215–221.
40. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KCH. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutr Cancer.* 2000; 36: 177–184.
41. Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KCH. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 1999; 81: 80–86.
42. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 567–573.